

ISSN 2564-6699



Ürolojik Onkoloji Bülteni

PROSTAT KANSERİ

CİLT 3
SAYI 1

2019
Ağustos



Ürolojik Onkoloji Bülteni

PROSTAT KANSERİ

ISSN 2564-6699

Türk Üroloji Akademisi Adına Sahibi

Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Türk Üroloji Akademisi/Üroonkoloji Çalışma Grubu Sekreteri

Asıf Yıldırım

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

CİLT 3

SAYI 1

2019

Ağustos

Yayınevi

NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ. Millet Cad. No: 111 Çapa/İstanbul

Dizgi/Sayfa Düzenlemesi: Nobel Tıp Kitabevleri, Tel: 0212 632 83 33, E-posta: dizgi@nobeltip.com

Baskı Tarihi: Ağustos 2019 Baskı: Nobel Matbaacılık



Ürolojik Onkoloji Bülteni



PROSTAT KANSERİ

SUNUŞ

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Ürolojik Onkoloji Bülteni - Prostat Kanseri”, bültenini üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Ürolojik Onkoloji Bülteni - Prostat Kanseri”, Prof. Dr. Asif Yıldırım ve Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup on altı bölümden oluşmaktadır. Bültene katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Türk Üroloji Derneği Başkanı



Ürolojik Onkoloji Bülteni



PROSTAT KANSERİ

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji çalışma grubu tarafından yayınlanan “Ürolojik Onkoloji Bülteni” Prostat Kanseri içerikli sayısını sizlerle buluşturduğumuz için büyük mutluluk duymaktayız. Bilindiği gibi bültenimiz yayın hayatına 2017 Ocak ayında prostat kanseri sayısı ile başlamış ve her sayısında üroonkolojiye ait tek bir kanser türüne ait yazılar yer almaktadır. İlk 4 ana üroonkolojik kanser türüne ait sayılardan sonra bu sayımızda yeniden prostat kanseri konusuna dönmüştür.

Bu sayımızda; operatif teknik bölümümüzde artık giderek artan sayılarda yayınlarla karşılaştığımız “Retzius koruyucu radikal prostatektomi” konusu ve Robotik radikal prostatektomide lenf nodu diseksiyonu konusu yer almaktadır. Derlemeler bölümünde de günlük pratiğimizde sıklıkla karşımıza çıkan sorulara cevap olacak; mpMR ve MR kılavuzluğunda biyopsi, Pca tanısında miRNA ve diğer yeni biyobelirteçlerin anlatıldığı bölümleri de içeren 8 derleme yer almıştır. Ayrıca 3 adet güncel literatür özetini içeren makale özetleri bölümümüz de yer almıştır.

Prostat sayımızın yazımında emeği geçen tüm yazarlarımıza teşekkür eder, bültenimizin Üroonkoloji ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerimize faydalı olmasını dileriz

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN
Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Prof. Dr. Asif YILDIRIM
TÜAK Üroonkoloji Sekreteri



Ürolojik Onkoloji Bülteni



PROSTAT KANSERİ

İÇİNDEKİLER

Operatif Teknik

1. Operatif Teknik: Retzius Koruyucu Robotik Radikal Prostatektomi (RS-RARP) 1
Resul Sobay, Uğur Tolga Şen, Uğur Boylu
2. Operatif Teknik: Robotik Radikal Prostatektomide Lenf Nodu Diseksiyonu 10
Abdullah Erdem Canda

Derlemeler

3. Prostat Kanseri Tanısında ve Prognoz Öngörüsünde Kullanılan Biyobelirteçler 15
Yavuz Onur Danacıoğlu¹, Uğur Yücetaş²
4. Prostat Kanseri Prognoz Öngörüsünde Biyobelirteç Olarak Mikro-RNA'lar 24
Arif Kol, Volkan Ülker, Orçun Çelik
5. MR Ultrasonografi Kılavuzluğunda Füzyon Biyopsi: Adım Adım Teknik 33
Şevket Tolga Tombul, Abdullah Demirtaş
6. Prostat Kanseri Tanı ve Evrelemesinde Multiparametrik Magnetik Rezonans Görüntüleme 44
Fikret Halis, Deniz Gül, Hacı İbrahim Çimen
7. Radikal Prostatektomide Robot Yardımlı ve Açık Radikal Prostatektominin Onkolojik ve Fonksiyonel Sonuçlarının Karşılaştırılması 51
Sakıp Erturhan
8. Oligometastatik Prostat Kanseri Multidisipliner Yaklaşım 54
Zülfü Sertkaya, Orhan Koca

9.	Prostat Kanserinde Radyonüklid Tedaviler	60
	Mehmet Çağlar Çakıcı, Asif Yıldırım	
10.	Metastatik Kastrasyon Rezistan Prostat Kanseri Tedavisi	68
	Fatih Teker	
Makale Özetleri		
11.	Düşük Yoğunluklu PSA Bazlı Taramanın Prostat Kanseri Mortalitesi Üzerine Etkisi Randomize Klinik CAP Çalışması	78
	Çeviri: Yavuz Onur Danacıoğlu	
12.	Prostat Kanseri Tanısında MR-Hedefli veya Standart Biyopsi	87
	Çeviri: Turgay Turan	
13.	Hormon Dirençli Metastatik Olmayan Prostat Kanserinde Enzalutamid	92
	Çeviri: Meftun Çulpan	

Operatif Teknik: Retzius Koruyucu Robotik Radikal Prostatektomi (RS-RARP)

Resul Sobay, Uğur Tolga Şen, Uğur Boylu

SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen solid organ kanseridir [1]. En sık 55-74 yaş arasındaki erkeklerde görülür [2]. Prostat kanseri tanısında temel unsurlar parmakla rektal muayene, serum PSA düzeyi, transrektal ultrasonografi ve prostat biyopsisidir. American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin 2017 TNM (Tümör-Nod-Metastaz) evrelemesinde organa sınırlı hastalık Evre 1 (palpe edilemeyen) ve Evre 2 (palpe edilebilir) prostat kapsülünün dışına çıkmamış hastalık olarak kabul edilmiştir (T1-2N0M0). Kanser prostatta sınırlı ise lokalize ve potansiyel olarak tedavi edilebilir olarak düşünülür. Aktif tedavi seçenekleri; cerrahi (radikal prostatektomi), radyoterapi, hormonoterapi ya da ablasyon tedavileridir.

Cerrahiye uygun olan hastalara en sık sunulan tedavi yöntemi radikal prostatektomidir (RP). Radikal prostatektomide amaç tüm prostat dokusunun çıkartılmasıdır. RP'nin öncelikli hedefi kanser kontrolünü sağlamaktır. Aynı zamanda üriner ve seksüel fonksiyonların korunmasını hedeflemektedir [1]. RP, 1905 yılında Young tarafından ilk kez tanımlanmasından bu yana; aşırı kan kaybı, üriner inkontinans ve impotans dahil olmak üzere önemli perioperatif morbiditelerle ilişkilendirilmiştir [3].

1970'lerin sonunda ve 1980'lerin başında, çeşitli ayrıntılı anatomik çalışmalar, periprostatik anatomi, özellikle dorsal venöz kompleks, nörovasküler demet ve üretral sfinkter ile ilgili önemli bilgiler verdi [4]. Bu gözlemler, operatif morbiditede belirgin bir azalma ile RP'ye özgü anatomik bir yaklaşım geliştirilmesine olanak sağladı. 1997'de Schuessler ve arkadaşları tarafından prostat kanseri tedavisinde minimal invaziv bir yaklaşım tanımlandı ve ilk başarılı laparoskopik RP (LRP) uygulandı [5].

Da Vinci Surgical System (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA, ABD) ürolojik cerrahide kullanılmaya başlamasıyla operasyon zamanının kısalması ve minimal invaziv RP'nin öğrenim eğrisinin azalması için yeni umutlar doğdu. Robotik yardımcı LRP (RARP) bize 10 kat büyütülmüş ve üç boyutlu görüntüyü, hareketten titremenin izole edilmesini, gelişmiş cerrahi ergonomiyi ve endo-eklemli enstrümanları (gerçek zamanlı hareketli eklemli enstrümanlar) ile hareket kabiliyetinin artmasını sağladı. Kullanım kolaylığı, hasta için daha iyi fonksiyonel ve onkolojik bir sonuca dönüşebilecek, daha titiz bir diseksiyonu mümkün kılmaktadır.

İlk RARP, 2000 yılında Almanya'da Binder ve Kramer tarafından gerçekleştirildi [6]. Takiben birçok

merkezde geniş serili çalışmalar yayınlanmıştır. Transperitoneal RARP tekniği, Menon tarafından tanımlanmış ve standardize edilmiştir [7,8]. Açık radikal prostatektomiye göre kontinans sonuçlarının üstün olduğunu iddia eden çalışmalar mevcuttur [9].

Robotik radikal prostatektomideki üstün kontinans sonuçlarına rağmen robotik cerrahinin verdiği detaylı görüntü ve hareket kabiliyeti cerrahları kontinans oranlarını arttırmak adına yeni teknikler üretmeye itmiştir. Rocco ve arkadaşları rabdosfinkterin posterior onarımını tarif etmiştir [10]. Patel ve ark. RARP sırasında periüretral süspansiyon tekniğini tanımladı ve erken inkontinansın sağlanmasında bu süturun kullanılmadığı hastalara göre anlamlı derecede üstün olduğunu gösterdi [11]. Vattikuti Enstitüsü'nün 2007 yılında yayınladığı sonuçlarında mesane boynunun erken transeksiyonu, prostat fasyasının korunmasının, prostatik apeksin diseksiyonunu takiben dorsal venöz kompleksin korunmasının daha önceden bilinen erektil disfonksiyonu olmayan hastalarda %93 koitus oranı ve %51'inin başlangıç fonksiyonlarına ulaştığını açıkladı [12].

2010 yılında Bocciardi klasik açık perineal yaklaşımı yansıtan yeni bir posterior veya 'Retzius-koruyucu' RARP önerdi [13]. Bu yaklaşım prostata yakın kalarak diseksiyonunu, mesane boynunu muhafazayı, intra- veya interfasyal sinir koruyucu diseksiyonunu tanımlamaktadır. Bocchiardi erken dönem sonuçlarını yayınladığında bu tekniğin anahtar noktasının kontinansın erken geri kazanımı olduğunu vurgulamıştır. İlk 200 hastalarında tek deneyimli cerrah tarafından yapılan vakalarda öğrenme eğrisinden bağımsız olarak operasyon sonrası 1. haftada kontinans oranı %90 olarak tespit edildi [14].

RS-RARP'ta korunulan Retzius alanı (retropubik alan), İsveçli anatomist Anders Retzius tarafından tanımlanan, simfizis pubis ile mesane arasında kalan ekstraperitoneal alan olup transvers fasyanın arkasında, peritonun önündedir. Prostatın ön kısmında kalan, yağ, bağ dokusu, dorsal venöz kompleksi, endopelvik fasyayı, pupoprostatik ligamentleri ve erkeklerde %30 oranında aksesuar pudental arteri içeren alandır [15]. Artifiyel üriner sfinkter imp-

lantasyonu, şişirebilir penil protez implantasyonu gibi Retzius alanının kullanılması gerektiren olası operasyonları için avantaj sağlar. Ayrıca geçirilmiş inguinal herni onarımında mesh kullanılmış olan hastalarda ve renal transplant yapılmış olan hastalarda anterior yaklaşımda olası karşılaşılabilecek yapışıklıklardan uzak kalmada katkısı olduğu düşünülebilir.

RS-RARP'ın tanımlanmasında konuyla ilgili perioperatif, onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının karşılaştıran birçok çalışma yayınlanmıştır (Tablo 1). Dalela ve ark. yaptığı çalışmada Retzius koruyucu Robotik Radikal Prostatektomi (RS RARP) ile pozitif cerrahi sınır (PSM) oranı, standart RARP grubunda (RS-RARP %25'e karşı %13 standart RARP, P = 0.1) yüksek olarak tespit edildi [11]. Örneklem sayısının az olması nedeniyle bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamış olabilir. RS-RARP grubunda daha yüksek oranda T3 hastalığı tedavi edildiğine (%45'e karşılık %23,3 standart RARP, P = 0.4) ve PSM'lerin çoğunun fokal (≤ 2 mm) olduğuna dikkat edilmelidir. Bu fokal PSM'ler hariç tutulduğunda bile oranın RS_RARP aleyhine olduğu görülmektedir (RARP %8 ve %12 RS-RARP, P = 0.2). Bununla birlikte, fokal veya daha büyük PSM'lerin onkolojik sonuçlar üzerindeki etkisi hala belirsizdir. Onkolojik sonuçların, PSM baz alınarak standart RARP ile karşılaştıran büyük serilere ihtiyaç vardır.

Bocciardi, T2 - PSM oranlarında ilk 100 hastasından (% 22), bir sonraki 100'e göre (% 10) dramatik bir iyileşme göstererek uzun bir öğrenme sürecine işaret etti [15]. Kim ve ark. 2014'te yayınlanan çalışmada teknik olarak daha zorlu olmasına rağmen RS-RARP'ın geleneksel RARP kadar uygulanabilir ve etkili olduğunu, ayrıca ortalama olarak daha kısa ameliyat sürelerinden ve yüksek erken kontinans oranlarıyla RS-RARP'ın tüm vakalarda tekrarlanabilir ve başarılı bir operasyon olduğu sonucuna vardılar [17].

Kontinans sağlanma zamanı posterior (Bocciardi) yaklaşımı, standart anterior (Menon) yaklaşıma kıyas ile belirgin şekilde daha hızlı iken, 6 aydan sonraki takiplerde kontinanstaki kalıcı bir avantaj

Tablo 1. Yayınlanmış RS-RARP serilerinin perioperatif, onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının karşılaştırılması *Erken kontinans oranı: Foley katater çekimini takiben 1.haftadaki kontinans oranı

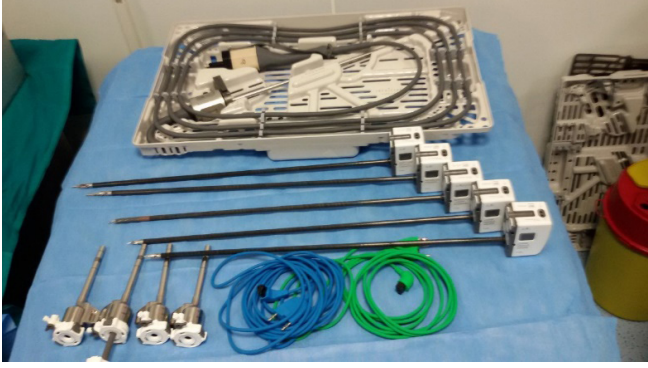
	Konsol süresi (ortalama)	Kanama (Ortalama)	Komplikasyonlar	Cerrahi sınır pozitifliği	Biyokimyasal nüks	Kontinans	Potens
Galfano ve ark. Grup 1 (ilk 100 vaka) Grup 2 (2. 100 vaka [14])	120 dk 97.5 dk	300cc 200cc	Clavien Dindo Sınıflaması Grade 1-2: %9-13 Grade 3: %1 Grade 4-5 : %0	pT2:%15 pT3:%45	1 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım %89-92	*Erken kontinans oranı: %91 1.Yıl kontinans oranı: %96	Median 1.yıl iief-5 skoru : 18 1.yıl potens oranı: %52
Lim ve ark. [17]	117 dk	299cc	Clavien Dindo Sınıflaması Grade 1: %2 Grade 2: %2 Grade 3: %2 Grade 4-5 : %0	pT2: %12.2 pT3: %22.2	-	4. hafta kontinans oranı: %70	-
Dalela ve ark. [16]	-	-	Po komplikasyon oranı: %18	Ort. %25	1 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım: %91	Erken kontinans oranı: %71 (ortalama kontinans kazanım süresi: 2gün)	-
Sayyid ve ark. [22]	120 dk	100cc	Po komplikasyon oranı : %10.3	pT2: %17.2 pT3: %48.5	-	Erken kontinans oranı: %19.6 Ortalama kontinans kazanımı süresi : 90 gün 1.yıl kotinans oranı:%97.4	-
Boylu ve ark. [23]	119.44 dk	-	-	-	Ort 7.5 aylık takipte biyokimyasal nüks saptanmadı.	Ort. Katater süresi 12.7 gün Erken kontinans oranı: %72 Po 1. ay kontinans oranı: %92	6. ayda potens oranı: %65

izlenmemektedir [18]. RS-RARP'ın prostat hacmin-den bağımsız olarak yapılabileceği yönündedir ve benzer onkolojik sonuçlar olduğu bildirilmiştir. [19]. Erken kontinansın kazanımında büyük prostat olan olgularda başarı biraz daha az iken hastaların takibinde benzer kontinans sonuçlarını yakaladığı görülmektedir. RS-RARP'ın daha büyük prostatı olan olgularda daha fazla kan kaybına ve daha çok transfüzyon ihtiyacına neden olduğu gösterilmiştir. Operasyon süresi, konsol süresi ve komplikasyon oranları prostat hacminden etkilenmemektedir

[19]. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, Retzius koruyucu RARP sırasında PLND'nin kontinansın erken geri kazanımını azaltabileceği yönünde iddialar yayınlanmıştır. [21].

Retzius Koruyucu Robotik Radikal Prostatektomi – Cerrahi Teknik

Kliniğimizde, Robotik radikal prostatektomi operasyonunda toplam 5 trokar kullanıyoruz. 4 adet 8 mm'lik metal alaşımlı yeniden kullanılabilir trokar



Şekil 1. Robotik malzemeler

ve asistans için 12 mm'lik bir trokar transperitoneal olarak yerleştirilmektedir. Kullanılan enstrümanlar şunlardır: (Şekil 1)

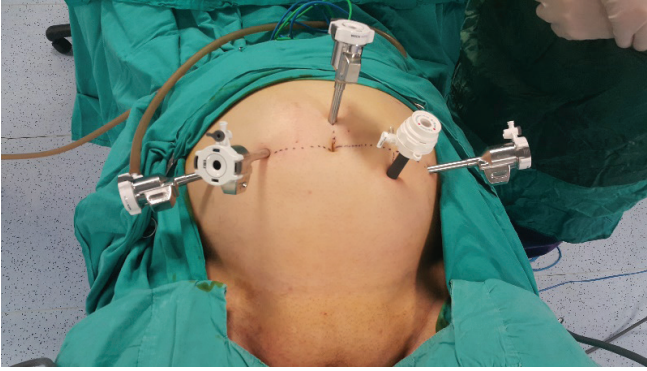
- Robotik Prograsp forceps
- Robotik monopolar curved scissors (monopolar eğri makas)
- Robotik Maryland bipolar forceps
- Robotik needle driver (portegü)
- 0° Da Vinci 3D HD endoskopik optik, 30° Da Vinci 3D HD endoskopik optik

1) Hasta hazırlığı ve Pozisyon

Hasta operasyondan önce distal kolon temizliği ve düşük molekül ağırlıklı heparin ile venöz trombo-emboli profilaksisi uygulanmaktadır. Hasta operasyon masasına alındığında genel anestezi uygulanmasını takiben profilaktik olarak sefalosporin uygulanmaktadır. Hastanın kolları adduksiyonda vücuda sabitlenir. Hastaya litotomi pozisyonunu verilir. Sonrasında omuzlara silikon yastıklar konularak masadan kaymaması için destek yerleştirilir. İyot bazlı solüsyonlarla batin ve perineal bölge alan temizliği yapılır ve steril örtülerle örtülür. Hastanın yüzü ve başı operasyon alanının dışında kalacak şekilde siper ile örtülür. Ardından üretral meadan mesaneye 18F üretral kateter steril olarak iletilir. Balonu 15 cc ile şişirilir. Katetere bağlı olan torba hastanın seviyesinde aşağıda olacak şekilde steril alana sabitlenir.

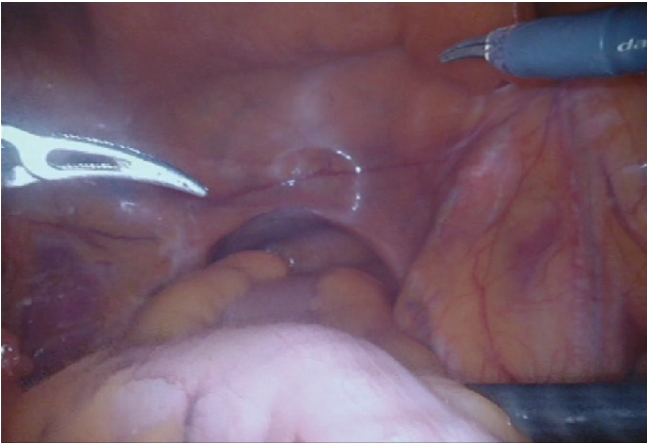
2) Trokarların abdomene yerleştirilmesi, robotun ameliyat masasına yaklaştırılması ve robotik kolların trokara bağlanması

Umblikusun 1-2 cm üzerinden horizontal bir cilt kesisi yapılır. Klemp yardımıyla cilt altı dokuları lateralize edilir. Ardından insizyonun yaklaşık 2 cm laterallerinden bilateral olarak çamaşır klemp ile tutularak, peritonu bağırsaklardan uzaklaştırmak amacıyla superiora doğru yükseltilir. Veress iğnesi cilt ile 90 derece açı oluşturacak şekilde lateralize edilen alandan abdominal boşluğa iletilir. Genellikle sırasıyla fasya ve periton seviyesinde direnç hissedilir. Bu katmanlar geçildiğinde direncin kaybolduğu hissedilir. Dik bir şekilde tutulan Veress iğnesinin içine yaklaşık 5 ml salin enjekte edilir ve negatif basınçla batin içine akışı gözlenmelidir. Sonrasında CO₂ insüflatörüne bağlı olan gaz hortumu veress iğnesine bağlanır. Basınç 12 mm Hg'a ayarlanır. Abdominal basıncının ilk ölçülen değerinin 5 mm Hg'nın altında olması iğne ucunun batin içi organlara temas etmediğini gösterir. Bu seviye gözlendikten sonra dolum hızı en üst düzeye alınarak batında gerekli distansiyon sağlanana kadar CO₂ insüflasyonu devam. Daha sonra gaz kapatılarak Veress iğnesi çekilir. Yine aynı alandan 8 mm'lik robotik trokar abdominal boşluğa iletilir. Serbest gaz çıkışının sesi duyulduktan sonra gaz hortumu trokar musluğuna bağlanır. Ardından 0° endoskopik optik ile girilerek abdominal boşluk gözlenir ve tanısal laparoskopi yapılır. Bu süreçte olası diğer port giriş yerlerinde yapışıklık vb. durumlar açısından değerlendirme yapılır. Sonrasında hasta 30° Trandelenburg pozisyonuna alınır. Kamera portu yerleştirildikten ve batin içinde cerrahiye engel bir patoloji olmadığı gözlendikten sonra tüm portlar aynı çizgi üzerine yerleştirilir Kamera trokarının yaklaşık 6-7 cm sağ lateraline ve yine kamera trokarının 8-9 cm sağ lateraline, kamera portunun yaklaşık 8-9 cm (4 parmak) sol lateralinin 1 cm inferioruna 8 mm'lik trokarlar yerleştirilir. Ardından kamera portunun yaklaşık 4 cm sol lateralinin 1 cm inferioruna 13

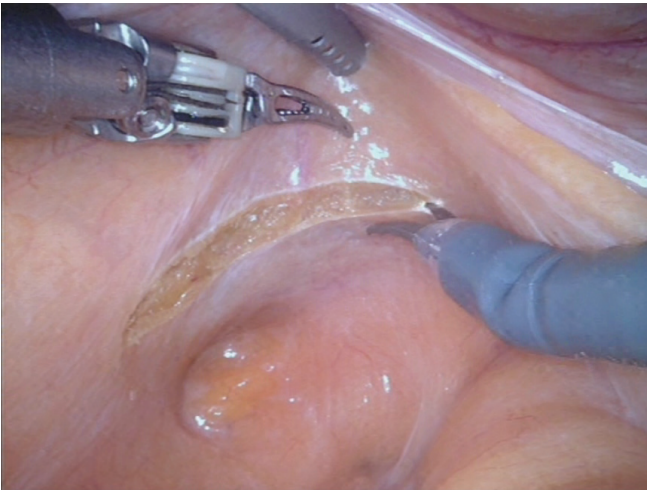


Şekil 2. Port yerleşimi

mm'lik asistan portu yerleştirilir (Şekil 2). Port yerleşimlerinin sağ tarafta daha mediale yaklaştırılmasının nedeni posterior disseksiyonda manipülasyonları kolaylaştırmak içindir. Robot hastanın bacakları arasından yaklaştırılır.



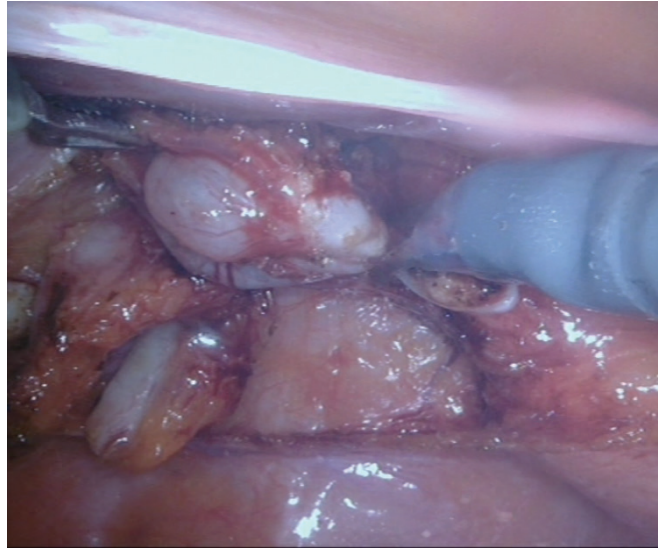
Şekil 3. Barsakların kraniale traksiyonu



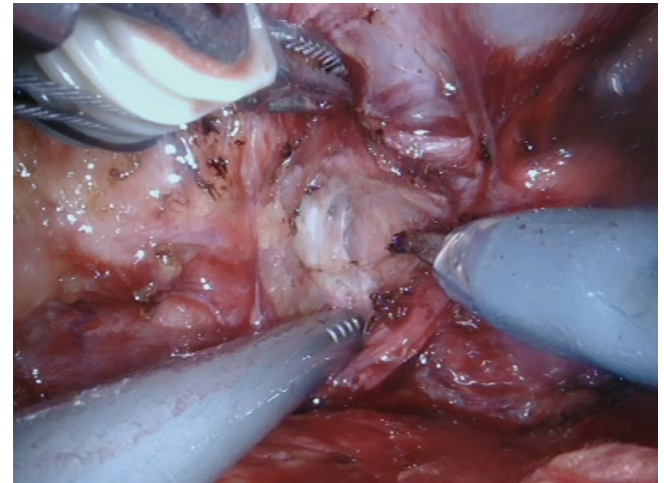
Şekil 4. Rektovezikal alanın anteriorunun horizontal diseksiyonu

3) Radikal Prostatektomi

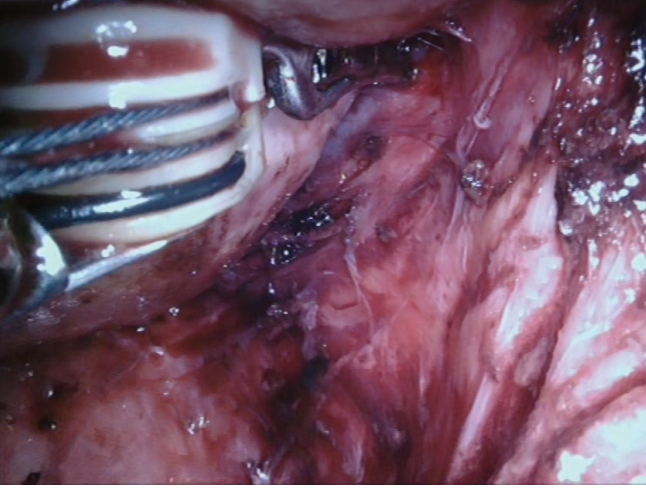
Öncelikle sigmoid kolon lateral abdominal duvar arasındaki yapışıklardan serbestlenir. Bağırsaklar prograsp forseps yardımıyla kraniale doğru mobilize edilerek rektovezikal alan ortaya çıkarılır (Şekil 3). Bu süreçte kateter balonu indirilerek işleme devam edilir. Rektovezikal alandaki paryetal periton vaz deferens seviyesinin yaklaşık 1 cm üzerinden horizontal olarak monopolar eğri makas ile yaklaşık 5-6 cm insize edilir (Şekil 4). Önce sağ sonra sol vaz deferens çevre dokulardan serbestlenir ve lateralinden polimer klipsle ligate edilir. Seminal veziküller çevre dokulardan serbestlenir. Özellikle posterolateral kısımlarında nörovasküler demete



Şekil 5. Vaz deferens ve seminal vezikül diseksiyonu



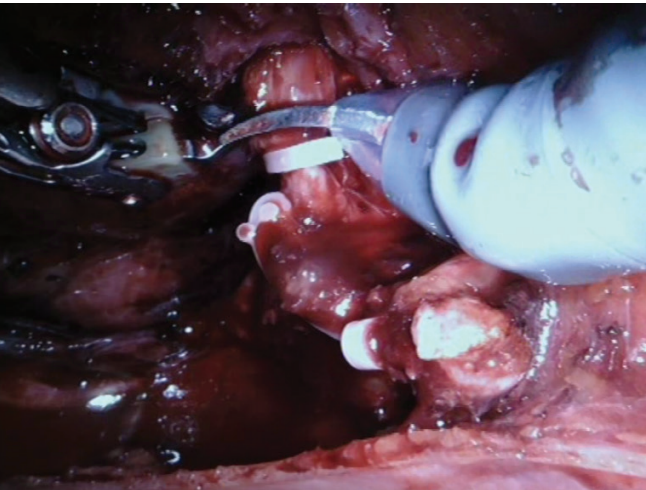
Şekil 6. Denonvillier fasyasının horizontal olarak insizyonu



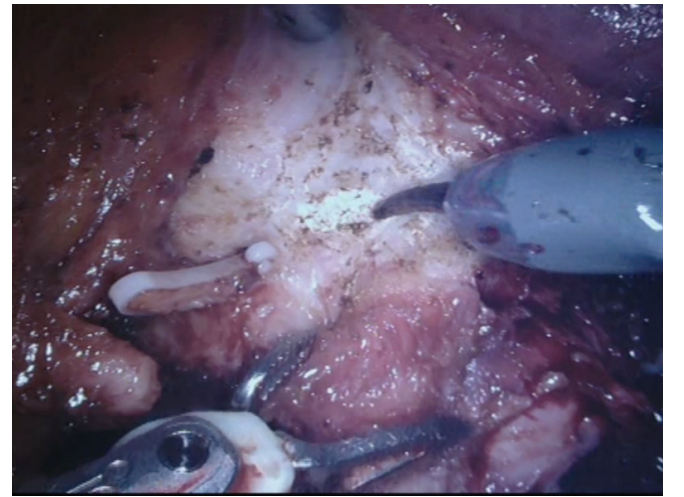
Şekil 7. Prostatın posterior diseksiyonu

yakın olduğundan termal enerjiden kaçınılmalıdır. Seminal veziküllerin posterolaterallerini serbestle-
yip keserken polimer klipler kullanılmalıdır (Şekil 5). Seminal veziküllerin çevre dokulardan serbest-
lenmesinden sonra Prograsp forsepsle superiora traksiyon uygulanır. Traksiyonun ardından Denon-
villier fasyası makas ile insize edilerek horizontal olarak açılır (Şekil 6). Bir taraftan Prograsp forseps
ile anteriora traksiyon uygulanırken asistan cerrah da aspiratör ile posteriora doğru traksiyon yapar.
Mesane ve prostat anteriorıda, nörovasküler demet lateralde, Denonvillier fasyası posteriorda kalacak
şekilde diseksiyon yapılır (Şekil 7). Prostatik apekse kadar diseksiyon yapılmalıdır. Eğer orta-yüksek
riskli prostat kanseri ise interfasyal veya ekstrasfasyal

diseksiyon da tercih edilebilir. Diseksiyon sırasında yeterli görüş açısı elde edilemiyorsa 30° optiğe ge-
çilebilir. Bazı cerrahlar bu noktadan sonra prostat
pediküllerin diseksiyonuna geçse de kliniğimizde
posterior diseksiyon laterallere doğru pedikülün
kaudaline kadar serbestlendiğinde lateral pedikül
prostat sınırının daha net değerlendirilebildiği ve
açılmak istenen planın daha kolay tespit edildiği-
ni düşünmekteyiz. Prostatın posterior diseksiyonu
tamamlandıktan sonra sağ lateral diseksiyonla de-
vam edilir ve pedikül kaudaline kadar ulaşılır (Şekil
7). Prograsp forsepsle seminal vezikül ve vaz defe-
rense sola doğru traksiyon uygulanarak sağ pedikül
diseksiyonu yapılır (Şekil 8). Bu diseksiyon sırasın-
dan koter kullanmaktan kaçınılır. Maryland forseps
ve monopolar eğri makas yardımıyla polimer klip
kullanımına uygun alanlar yaratılır. Makas mümkün
olduğunca posteromedial ve anteromedial yönde
uzunlamasına hareket eder. Diseksiyon üretra ve
dorsal venöz kompleksin (DVC) lateral yönü gö-
rülene kadar devam eder. İşlem daha sonra diğer
tarafa tekrarlanır. Bu aşamada, prostatın posterior
ve lateralleri tamamen serbestlenmiş olur. Standart
RARP' tan farklı olarak mesane ile batin ön duvar
arasına girilmez. Asistan cerrah mesaneye anteri-
ora doğru traksiyon uygular. Seminal veziküller ve
vas deferense, posteriora doğru traksiyon uygula-
narak vezikoprostatik kas lifleri tanımlanır. Mesane
ve prostat arasındaki yağlı doku diseke edilir (Şekil
9). Bu alana girmeden önce nörovasküler demetler



Şekil 8. Prostat pedikülünün diseksiyonu

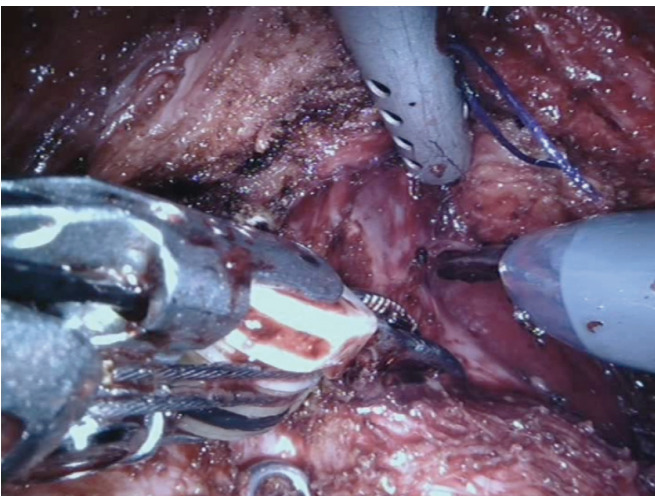


Şekil 9. Mesane-prostat bileşkesinin diseksiyonu

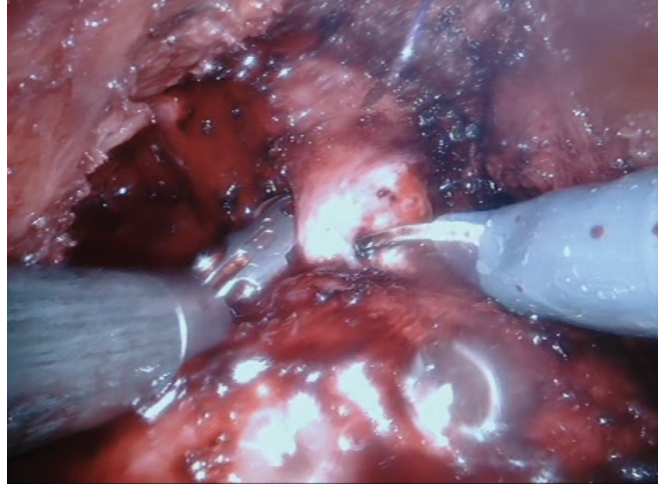


Şekil 10. Mesane boynu diseksiyonu ve mesane boynu sutureleri

lateralize edildiği için bu alanda koter kullanırken çekinmemize gerek yoktur. Diseksiyona mesane boynuna gelinceye kadar devam edilir. Mesane boynuna gelindiğinde soğuk kesi ile mesane boynu diseke edilir. Mesane boynunu kolayca tanımlamak için, saat 6 ve 12 pozisyonlarına iki kısa suture yerleştirilir (Şekil 10). Ardından prostatın superior diseksiyonuna geçilir. DVC ile prostat arası mümkün olduğu kadar prostata yakın kalınarak diseke edilir. Üretra seviyesine kadar devam ettirilir (Şekil 11). Bu bölgelerdeki DVC açıklığına bağlı olmayan prostata direkt giren venlere bağlı olan kanamalar genellikle üretra prostat diseksiyonu tamamlandığında sonlanır. Koterize etmektense, karın içi basıncı 18 mm Hg seviyelerine çıkılarak diseksiyona devam edilebilir. Üretranın çevresel diseksiyonu gerçekleştirilir.



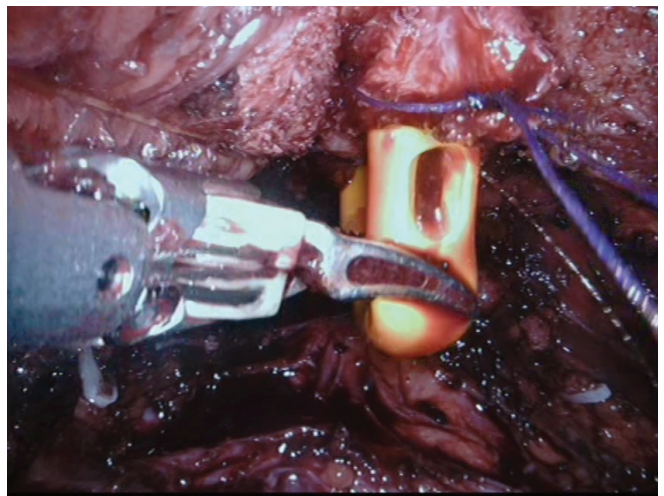
Şekil 11. Lateralde periüretral diseksiyon



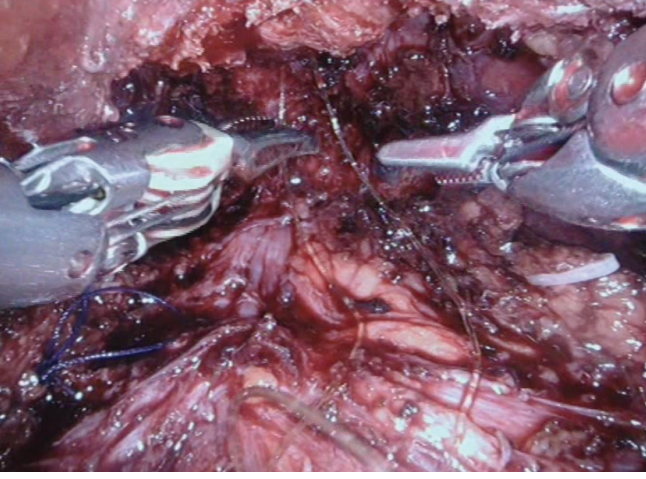
Şekil 12. Prostat-üretra bileşkesinin diseksiyonu

Maryland forseps ile üretranın altından geçilir. Kateter çekildikten sonra üretra yine mümkün olduğu kadar prostata yakın kalınarak koter kullanmadan makasla kesilir (Şekil 12). Kontinans sağlanması açısından üretra boyu mümkün olduğunca uzun bırakılmaya çalışılır. Üretra diseksiyonunu takiben prostat ve ekleri spesimen torbasına alınarak batında bırakılır. Ardından mesane-üretra anastomozuna geçilir.

2 adet (3-0 V-lock™, Covidien) suture ile saat 12 hizasından üretrovezikal anastomoza başlanır. İlk başlanan suture üretra kısmından başlanır ve ilk suturelar geçilirken perineye baskı uygulanarak üretra daha rahat suture edilebilir bir konuma getirilir. Saat 12 hizasından başlayarak 2 suture biri saat yönünde diğer saat yönünün tersinde anastomoz yapılarak



Şekil 13. Mesane-üretra anastomozu



Şekil 14. Mesane-üretra anastomozunun tamamlanması

iki sütür saat 6 hizasında bağlanır. Kateter mesaneye iletilir (Şekil 13). Süturlar bilateral sıkılaştırıldıktan sonra mesaneye 150 cc salin verilerek anastomoz kontrol edilir (Şekil 14). Foley kateterin balonu 15 ml salin ile şişirilir.

4) Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

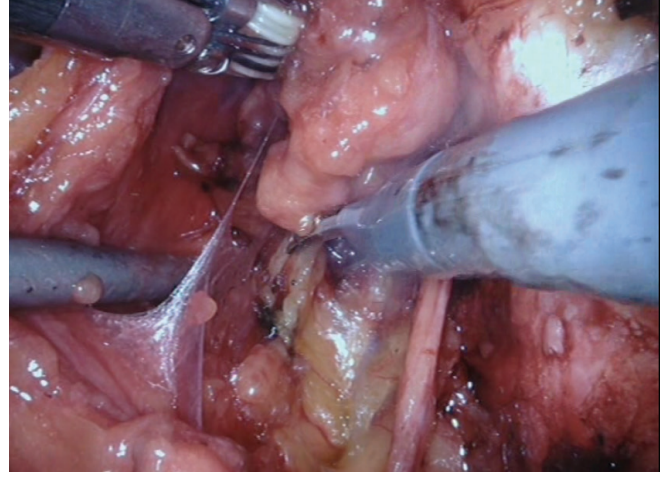
Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND); eksternal iliak ven boyunca common iliak arter çaprazına kadar ve internal iliak arter boyunca tüm lenf nodlarının obturator lenf nodları ile birlikte çıkarılması işlemi olarak tanımlanmıştır. Bilateral olarak uygulanır (Şekil 15). Diseksiyon sırasında özellikle obturator sinire yakın bölgelerde koter kullanmaya dikkat edilmelidir. Olası bir obturator refleksi hem obturator sinir hasarına hem de damar yaralanmasına sebep olabilir.

5) Robotun hastadan ayrılması, spesimenin dışarı alınması

Periton içinde kalacak şekilde dren yerleştirilir. Trokarlar çıkartılır ve giriş yerleri sütüre edilerek işleme son verilir.

6) Operasyon sonrası takip

Postoperatif 1. gün dren 100 ml altında ise alınıp hasta eksterne edilebilir. Postoperatif 7.günde sis-



Şekil 15. Bilateral genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu

tografi çekilerek ekstremitasyon gözlenmiyorsa Foley kateteri çekilir.

SONUÇ

RS-RARP onkolojik ve fonksiyonel sonuçları açısından etkili ve güvenli bir cerrahi yaklaşımdır. Uzun dönemde onkolojik sonuçlarının değerlendirilebilmesi için geniş serili randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:7–30.
2. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Factsheets: Prostate Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> Accessed: Accessed July 24, 2017.
3. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases 1905. J Urol 2002; 168: 914–21.
4. Reiner WB, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 1979; 121: 198–200.
5. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology 1997; 50: 854–7.
6. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int 2001; 87: 408–10.
7. Menon M, Shrivastava A, Tewari A, et al. Laparoscopic and robot radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. J Urol 2002; 168: 945–9.
8. Tewari A, Peabody J, Sarle R, et al. Technique of the da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. Urology 2002; 60: 569–72.

9. Rocco B, Matei DV, Melegari S et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU Int* 2009; 103: 448–53.
10. Rocco F, Carmignani L, Acquati P et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006; 175: 2201–6.
11. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B. Periurethral suspension stitch during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Description of the technique and continence outcomes. *Eur Urol* 2009; 56: 472–8.
12. Menon, M., Shrivastava, A., Kaul, S., Badani, K. K., Fumo, M., Bhandari, M., & Peabody, J. O. (2007). Vattikuti Institute Prostatectomy: Contemporary Technique and Analysis of Results. *European Urology*, 51(3), 648–658.
13. Galfano A, Ascione A, Grimaldi S, Petralia G, Strada E, Bocciardi AM. A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for completely intrafascial surgery. *Eur Urol* 2010; 58: 457–61.
14. Galfano A, Di Trapani D, Sozzi F et al. Beyond the learning curve of the Retzius-sparing approach for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: oncologic and functional results of the first 200 patients with ≥ 1 year of follow-up. *Eur Urol* 2013; 64: 974–80.
15. Park BJ, Sung DJ, Kim MJ, et al. The incidence and anatomy of accessory pudendal arteries as depicted on multidetector-row CT angiography: linical implications of preoperative evaluation for laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Korean J Radiol* 2009;10:587–95.
16. Dalela D, Jeong W, Prasad MA et al. A pragmatic randomized controlled trial examining the impact of the Retzius-sparing approach on early urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2017; 72: 677–85.
17. Lim SK, Kim KH, Shin TY et al. Retzius-sparing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: combining the best of retro-pubic and perineal approaches. *BJU Int* 2014; 114: 236–44.
18. Menon, M., Dalela, D., Jamil, M., Diaz, M., Tallman, C., Abdollah, F., ... Jeong, W. (2018). Functional Recovery, Oncologic Outcomes and Postoperative Complications after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: An Evidence-Based Analysis Comparing the Retzius Sparing and Standard Approaches. *The Journal of Urology*, 199(5), 1210–1217.
19. Galfano, A., Panarello, D., Secco, S., Di Trapani, D., Barbieri, M., Napoli, G., ... Bocciardi, A. M. (2018). Does prostate volume have an impact on the functional and oncological results of Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy? *Minerva Urologica e Nefrologica*, 70(4).
20. Santok, G. D., Abdel Raheem, A., Kim, L. H. C., Chang, K., Lum, T. G. H., Chung, B. H., Rha, K. H. (2016). Perioperative and short-term outcomes of Retzius-sparing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy stratified by gland size. *BJU International*, 119(1), 135–141.
21. Eden CG, Moschonas D, Soares R. Urinary continence four weeks following Retzius-sparing robotic radical prostatectomy: the UK experience. *J Clin Urol* 2017;72:677–85.
22. Sayyid RK, Simpson WG, Lu C, et al. Retzius-sparing robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a safe surgical technique with superior continence outcomes. *J Endourol* 2017; 31:1244–50.
23. Boylu A, Sobay R, Sen UT ve ark. (2018) Retzius Koruyucu Robotik Yardımlı Radikal Prostatektomi: Erken kontinans sağlayan cerrahi bir teknik (OP-020) 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26-29 Ekim, KKTC

Operatif Teknik: Robotik Radikal Prostatektomide Lenf Nodu Diseksiyonu

Abdullah Erdem Canda

Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Prostat kanseri Dünya çapında 2. sık görülen kanser olup kansere bağlı ölümler içinde 5. sırada yer almaktadır (1). Ölüm oranları özellikle gelişmiş ülkelerde, erken tanı ve tedaviye bağlı olarak azalmaktadır. Radikal prostatektomi lokalize prostat kanserinde kansere bağlı ölümleri azaltmakta etkili bir tedavi yöntemidir (2).

Prostat kanseri lenf nodu (LN) metastazı tanımlamasında mevcut radyolojik görüntüleme yöntemleri yetersiz olup en iyi evreleme cerrahi olarak lenf nodlarının çıkarılması ile mümkündür. Avrupa Üroloji Kılavuzları; PSA, biyopsi Gleason skoru, pozitif kor yüzdesi ve klinik evreyi içine alan nomogramlar ile lenf nodu metastaz riski %5' in üzerinde olan hastalara pelvik lenfadenektomi yapılması gerektiğini belirtmektedir (3).

Radikal prostatektomi tekniği son yıllarda giderek artan oranlarda laparoskopik ve robotik yöntemle transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımlarla başarıyla uygulanmaktadır. Robotik radikal prostatektomi ile birlikte genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu (LND) uygulanması deneyimli cerrahlar tarafından güvenli bir şekilde uygulan-

ılmaktadır. Lenf nodu diseksiyonu yapılacak ise genişletilmiş diseksiyon yapılması önerilmektedir (4,5). Pelvik lenf nodu diseksiyonu doğru evreleme ile prognoz öngörüsünün yanı sıra adjuvant tedavi gereksinimi de belirler.

Radikal prostatektomi sırasında LND yapılmasının dezavantajları arasında; operasyon süresinin artması yanı sıra, lenfösel gelişimi ve alt ekstremité ödemi gibi komplikasyonlarda bir miktar artış olması yer almaktadır (4).

Bu yazıda robotik genişletilmiş pelvik LND'nunun operatif tekniğini ve dikkat edilmesi gereken teknik detaylarını görsellerle birlikte verilmeye çalışılmıştır.

Daha çok görsel detay için Türk Üroloji Derneği web sayfasında yer alan Surgery in Motion bölümünde yazara ait ve bu konu ile ilgili ameliyat videosu mevcuttur.

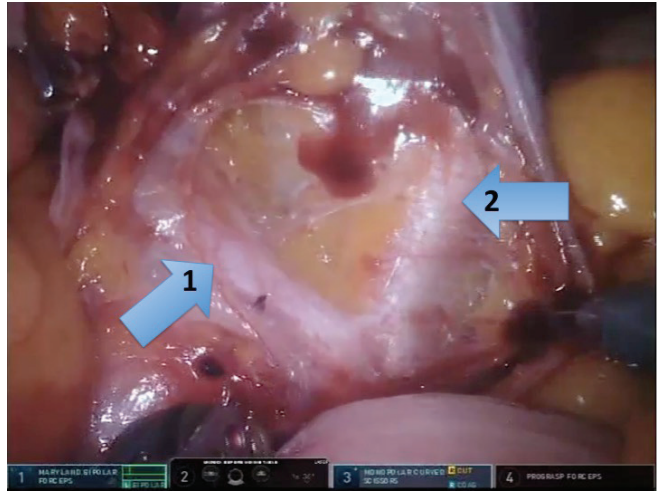
Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu sınırları:

- **Lateral sınır:** genitofemoral sinir, psoas kası.
- **Medial sınır:** Nörovasküler demet (NVD) üzerindeki endopelvik fasyanın kesilmiş kenarı, internal iliak damarlar.

- **Superior sınır:** a. v. iliaca communis, presakral alan ve üreter ile iliak arter çapraz yaptığı sınır
- **Inferior sınır:** Cloquet lenf nodu, circumflex iliak ven

Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu, robotik radikal prostatektomi tamamlandıktan sonra ve-siko-üretral anastomoz yapılmadan önce yapılmaktadır. Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonuna başlamadan önce intra-abdominal CO₂ basıncı 10 mmHg düzeyine dek düşürülerek özellikle venlerin dolgunlaşarak belirginleşmesi sağlanmalıdır. Lenf nodu diseksiyonu sırasında monopolar ve bipolar koagülasyon ile birlikte polimer ya da metal alaşımlı endoklipler kullanılmaktadır.

Da Vinci xi cerrahi robotu kullanılarak yapılan bu diseksiyonda umbilikusun 2 cm üzerinde 8 mm'lik kamera portu ve bunun 10 cm solunda ise 8 mm'lik trokar (Maryland bipolar forceps için) yer alır. Bu 2 portu birleştiren çizginin orta noktasının 1-2 cm üzerinde ise 10 mm'lik asistan portu yer alır. Umbilikusun 2 cm üzerinde yer alan 8 mm'lik kamera portunun 8 cm sağında 8 mm'lik trokar (monopolar curved scissors için) ve bunun da 8 cm sağında 8 mm'lik trokar (Prograsp forceps için) yer almaktadır. Sonuç olarak, orta hattın sağında robotun 2 kolu yer almakta, hasta başı asistanı ise sol tarafta durmakta ve yalnız 1 tane asistan portu kullanılmaktadır.



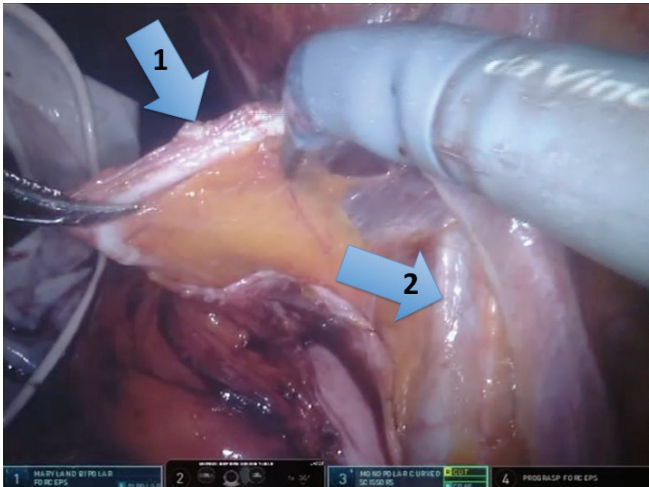
Resim 2. Sağ ürterin izlenmesi (ok 1). Sağ iliak arter (ok 2).

Bu yazıda sağ tarafa ait genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmasının robotik cerrahi tekniği resimlerle anlatılmıştır.

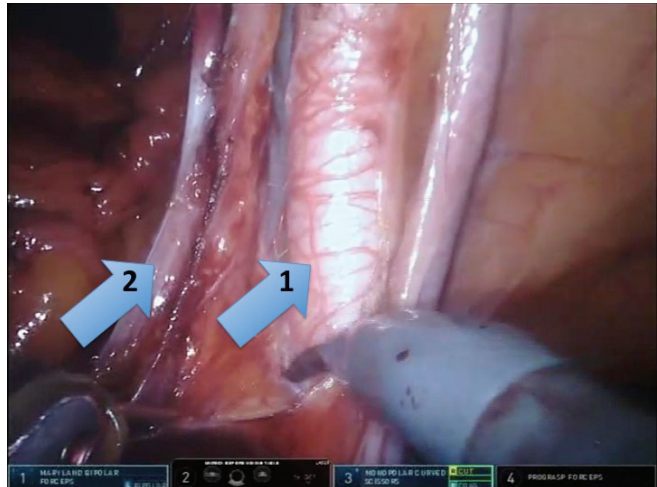
Öncelikle iliak arter ve ven bulunur ve bu yapıların üzerini örten periton serbestlenerek açılır. Vas deferens bulunur ve monopolar makas ile kanama olmaması için koterize edilerek kesilir (**Resim 1**).

Daha sonra periton yukarı doğru açılarak üreter ile common iliak arter çapraz yaptığı yer bulunur. Bu seviye genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonunun üst sınırını oluşturur (**Resim 2**). Üreterin görülmesi iatrojenik olarak zarar verilmesini önlemek açısından önemlidir.

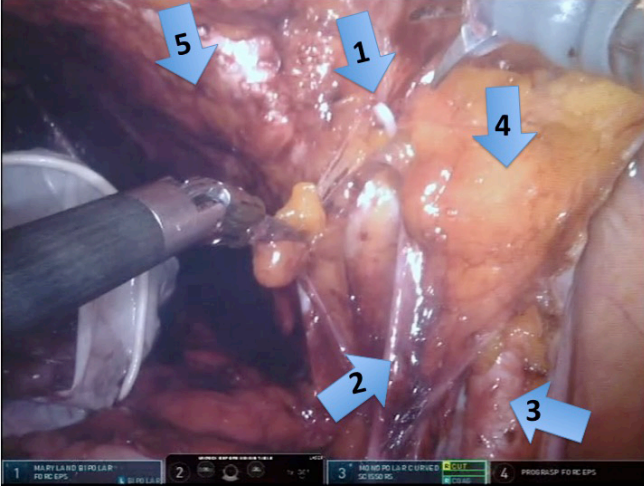
Sağ eksternal iliak arter arter ve ven üzerindeki lenfatik dokular dikkatli bir şekilde diseke edilerek bu iki yapı ortaya konur (**Resim 3**). Bu sırada 4. kol-



Resim 1. Sağ Vas deferens'in kesilmesi (ok 1). Sağ eksternal iliak ven (ok 2).



Resim 3. Sağ eksternal iliak arter (ok 1) ve ven (ok 2).

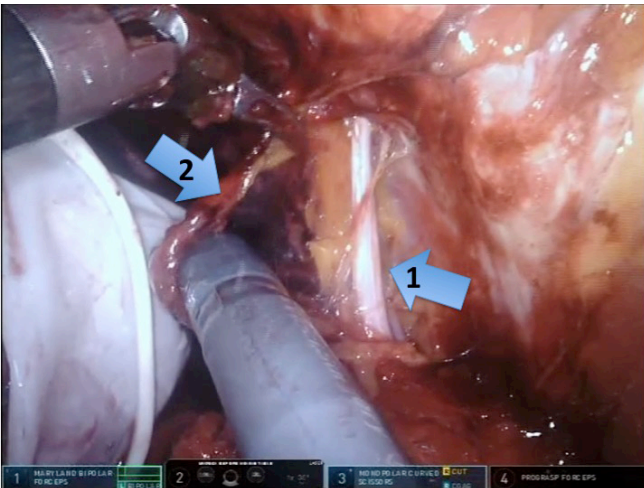


Resim 4. Cloquet lenf nodülü (ok 1), sağ eksternal iliak ven (ok 2), sağ eksternal iliak arter (ok 3) ve bu bölgeden mobilize edilen lenf pakesi (ok 4). Ok 5: pubis kemiği (sağ taraf).

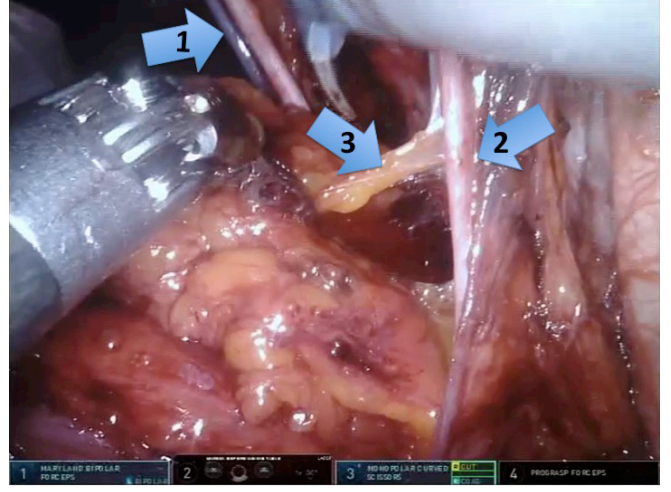
daki Prograsp forceps ile sigmoid kolon sola doğru dikkatlice retrakte edilerek geniş bir görünüm sağlanır.

Sağ eksternal iliak arter ve ven üzerindeki lenfatik dokular diseke edilerek mobilize edilir (**Resim 4**). Diseksiyonun inferior sınırında eksternal iliak ven distalinde pubis üzerinde yer alan Cloquet lenf nodülü yer alır. Bu lenf nodülü distaline endoclip uygulanır (Hem-o-lok, polymer locking ligation system, Teleflex).

Daha sonra diseksiyona obturator sinir görülüne dek inferiора doğru devam edilir. Bu bölgedeki tüm lenfatik yapılar mobilize edilir (**Resim 4**). Bu aşama-



Resim 5. Sağ obturator sinir (ok 1) bölgesine dek olan lenfatik yapıların diseke edilmiş görünümü. Sağ obturator sinir çevresindeki lenfatik dokuların diseksiyonu (ok 2).

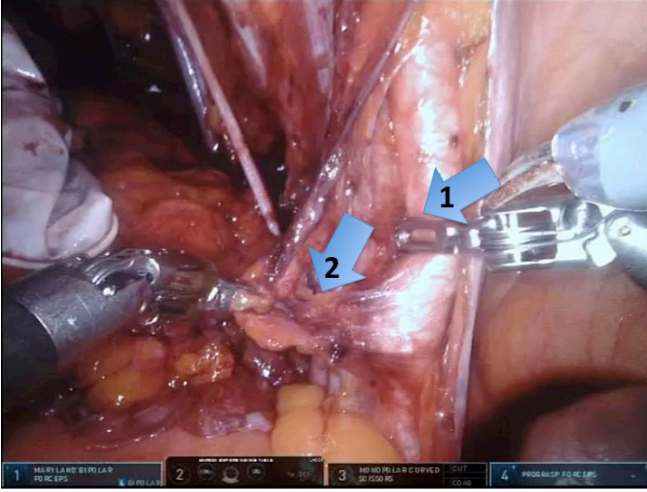


Resim 6. Sağ obturator arter ve ven (ok 1), sağ obturator sinir (ok 2) ve bu bölgede yer alan lenfatik yapıların diseksiyonu (ok 3).

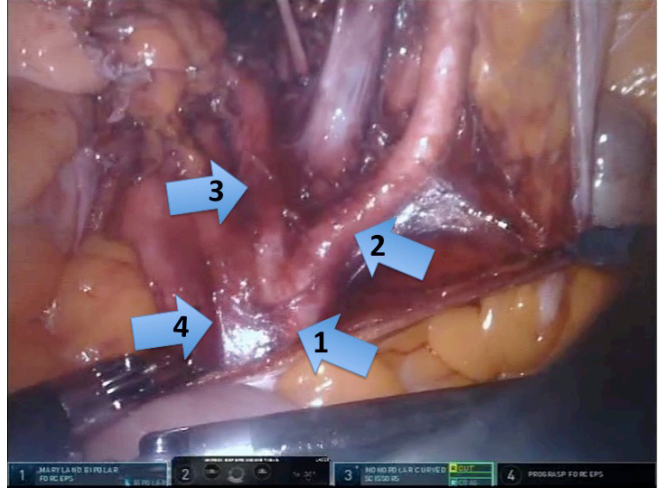
da obturator sinir yaralanmamasına özen gösterilmeli ve siniri görmeden koter ve makas kullanılmamalıdır.

Obturator sinir bölgesindeki lenfatikler eksize edildikten sonra, obturator sinirin de daha inferiorunda yer alan lenfatiklerin diseksiyonuna başlanır. Bu seviyenin altında başta obturator arter ve ven olmak üzere ufak boyutlu çok sayıda vasküler yapılar yer almaktadır. Bu yapıların daha iyi görünebilmesini sağlamak amacı ile Da Vinci xi robotu kullanılıyorsa "close up" ve "x4 digital magnification" özelliğine konsol üzerindeki kontrol panelinden seçim yapılarak geçilmesi ile mümkün olan en fazla büyütme oluşturulur. Böylece başta obturator sinir olmak üzere bu bölgedeki tüm ufak vasküler yapılar büyütülerek görülür hale gelir ve böylece iatrojenik yaralanma önlenir (**Resim 6**).

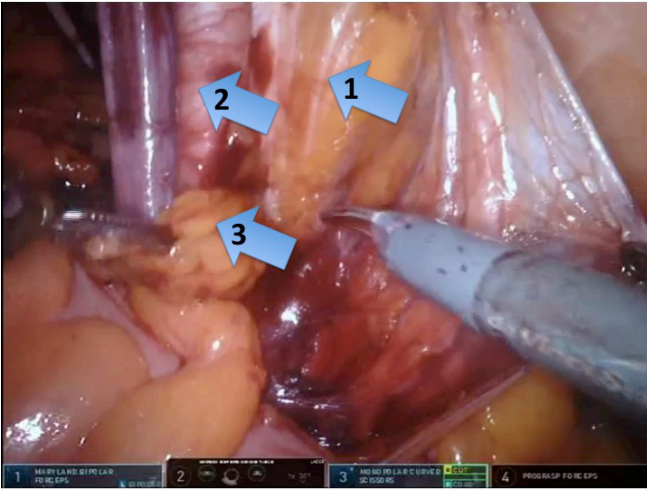
Eksternal iliak ven ve alt bölgesinde yer alan lenfatik dokular eksize edildikten sonra, eksternal iliak ven ve arter arasındaki "Marseille üçgeni" denilen bölgede yer alan lenfatik dokular eksize edilir. Bu bölgeye iki şekilde ulaşılabilir. Batın içi yağ dokusu çok fazla olmayan ve obes olmayan hastalarda, eksternal iliak arter laterale doğru 4.koldaki Prograsp forceps ile retrakte edilerek "Marseille üçgeni" net olarak ortaya çıkarılır (**Resim 7**) ve bu bölgedeki lenfatikler eksize edilir. Bu manevra ile bu bölgeye ulaşamıyor ise o zaman eksternal iliak arter, late-



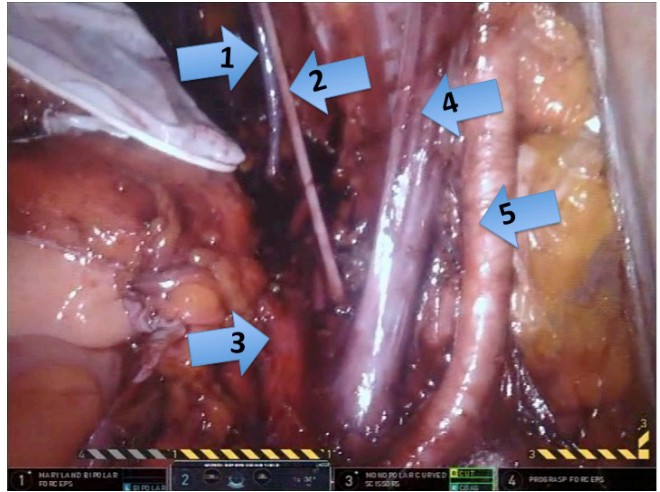
Resim 7. Sağ eksternal iliak arterin 4.koldaki Prograsp for-ceps ile laterale retrakte edilmesi ile (ok 1) "Marseille üç-gen'i" ortaya çıkarılması ve bu bölgedeki lenfatik yapıların diseksiyonu (ok 2).



Resim 9. Sağ common iliak arter (ok 1), sağ eksternal iliak arter (ok 2), sağ internal iliak arter (ok 3) ve sağ üreter (ok 4) bölgesinde lenfatik dokuların eksizeyonu sonrası görünüm.



Resim 8. Eksternal iliak arter lateralinde yer alan lenfatik yapıların diseksiyonu. Genitofemoral sinir (ok 1), eksternal iliak arter (ok 2) ve bu bölgedeki lenfatik dokular (ok 3).



Resim 10. Lenfadenektomi sonrası görünüm. Sağ obturator ven (ok 1), sağ obturator sinir (ok 2), sağ internal iliak arter (ok 3), sağ eksternal iliak ven (ok 4), sağ eksternal iliak arter (ok 5).

ralinden serbestlenerek bu bölgeye posteriordan ulaşılabilir.

Eksternal iliak arterin lateralinde yer alan lenfatik dokuları diseke etmek için önce bu bölgede yer alan genitofemoral sinir bulunur. Bu sinir ile eksternal iliak arter arasında yer alan lenfatik yapılar diseke edilerek eksize edilir.

Common iliak arter üzerindeki ve bu damar ile üreter arasında yer alan presakral bölgedeki lenfatik dokular diseke edilerek genişletilmiş lenf adenektomi tamamlanır (**Resim 9 ve 10**).

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65:87-108.
2. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2014;370:932-42.
3. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason M.D, Van den Poel H, Van den Kwast T.H, Rouvière O, Wiegler T; members of the EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. 978-94-92671-02-8. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

4. Davis JW, Shah JB, Achim M. Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. *BJU Int* 2011;108(6 Pt 2):993-8.
5. Feicke A, Baumgartner M, Talimi S, Schmid DM, Seifert HH, Mütener M, et al. Robotic-assisted laparoscopic extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer: surgical technique and experience with the first 99 cases. *Eur Urol* 2009;55:876-83.

Prostat Kanseri Tanısında ve Prognoz Öngörüsünde Kullanılan Biyobelirteçler

Yavuz Onur Danacioğlu¹, Uğur Yücetaş²

¹SBÜ, Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

²SBÜ, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Giriş

Prostat kanseri (PK) erkeklerde en sık tanı alan ikinci malignitedir ve erkeklerde kansere bağlı ölümün en sık 5. nedenidir. 2012 yılında Dünya genelinde 1.111.000'den fazla hastaya PK tanısı konulmuştur (1,2). 1980'lerin başından itibaren benign prostat hiperplazisinin (BPH) transüretal rezeksiyonu ile PK daha çok insidental olarak saptanırken, Stamey ve ark.'ları tarafından 1986 yılında tanımlanan ve FDA (US Food and Drug Administration) tarafından PK takibinde kullanılmak üzere onay alan prostat spesifik antijen (PSA) testinin artan kullanımı sonrasında PK'nin insidansı gün geçtikçe artmıştır (3,4). Günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte artan ve çeşitlenen tanı yöntemlerine bağlı olarak artan PK tanısı ülke ekonomileri üzerine fazladan mali yüklerle neden olmaktadır (5). 2012'de prostat kanserinin Amerika Birleşik Devletleri ekonomisine maliyetinin 11,5 milyar/yıl olduğu ve 2020'e kadar bunun %42 artacağı tahmin edilmektedir (6).

PSA'nın organa özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, kansere özgüllüğü düşüktür ve bu da gereksiz prostat biyopsilerinin yapılmasına, klinik önemsiz kanserlerin fazladan tanı almasına ve bun-

lara fazladan tedavi yapılmasına neden olmaktadır. PK mortalite ve morbiditesi yüksek olmasına rağmen, önemli miktarda hasta herhangi bir tedavi gerektirmeyen önemsiz veya yavaş büyüyen kansere sahiptir. Fakat PK tanısı konulan hangi hastaya aktif izlem yapılacağı veya hangisinin definitif tedavi adayı olacağı iyi belirlenmelidir. Bu bilgiler ışığında klinik önemsiz prostat kanseri tanımı oluşturulmuştur. Günümüzde tanı alan bu hastaların hepsinin klinik önemli prostat kanserine sahip olmamalarından dolayı PSA'nın fazladan tanı koymaya ve sağ kalıma fayda sağlamayan gereksiz tedavilerin yapılmasına neden olması tartışma konusu olmuştur.

Prostat kanseri tanısı ve tedavisindeki belirsizlikler ve riskler hastalar üzerinde PSA anksiyetesi denilen bir durum oluşturmakta ve hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır (7). Ayrıca prostat biyopsisi; rektal kanama, makroskopik hematüri, hematosperm, ateş, üriner enfeksiyon ve sepsis gibi potansiyel riskler taşımaktadır (8). GPIU (Global Prevalence Study of Infections in Urology) çalışmasına göre, antibiyotik profilaksisine rağmen prostat biyopsisi sonrası hastaların %5'inde enfeksiyon, %3,1'inde enfeksiyona bağlı hastanede yatarak tedavi gerekliliği meydana gelmektedir (9).

Tablo 1. Prostat Kanserinde Kullanılan Serum, İdrar ve Doku Bazlı Biyobelirteçler.

Serum Bazlı Belirteçler	İdrar Bazlı Belirteçler	Doku Bazlı Belirteçler
- Total PSA - Serbest/Total PSA Oranı - PHI (Prostate Health Index) - Human Kallikrein 2 (hK2) 4K Skoru - CTC (Circulating Tumour Cells)	- Prostat Kanseri Antijeni-3 (PCA-3) - TMPRSS2:ERG Gen Füzyonu - Mi-Prostat Skoru (MiPS) - SelectMDx - ExoDx	- ConfirmMDx - OncotypeDX - Decipher - Prolaris - ProMark - Ki-67 - PSMA (Prostat Spesifik Membran Antijen) - AMACR (Alfa Metil-CoA Racemase) - PTEN (Fosfataz ve Tensin Homolog Geni)

Prostat kanseri tanısının konulabilmesi, klinik önemli PK ayrımının yapılabilmesi, gereksiz prostat biyopsilerinden kaçınılabilmesi ve prostat kanserinin prognozunun belirlenebilmesi amacıyla çeşitli çalışmalarda yeni protein veya DNA bazlı serum, idrar ve doku tümör belirteçleri araştırma konusu olmuş ve bazıları günlük kullanıma girmiştir (**Tablo 1,2**). Bu makalede, PSA ve PSA dışı serum, idrar ve doku tümör belirteçlerinin mevcut kullanım durumları güncel literatür eşliğinde ele alınarak değerlendirilecektir.

Total PSA

Glikoprotein yapısında olan ve kallikrein benzeri bir serin proteaz özelliği olan PSA prostat epitelinden salgılanmaktadır. PSA geninin öncül bölgesinde androjene duyarlı bir alan bulunmaktadır. PSA, proteolitik etkisinden dolayı semenin likefiye edilmesi görevini üstlenmektedir. Serumda ölçülebilen total PSA (tPSA), proteinlere bağlı (α 1-antitripsin,

α 2-antitripsin ve α 2 makroglobulin) formu olan kompleks PSA (cPSA, %70-90) ve proteinlere bağlanmayan formu olan serbest PSA'dan (sPSA, %10-30) oluşmaktadır (10). PSA'nın seminal sıvıdaki konsantrasyonu serumdakine göre 100 kat daha fazladır. Prostatik duktus bazal membran bütünlüğünü bozan hastalıklarda (BPH, prostatit, prostat kanseri) PSA'nın serum konsantrasyonu artar (11).

Klinik pratikte hastanın PSA değeri, parmakla rektal muayene (PRM) bulgusu ile birlikte değerlendirilmekte ve böylece prostat biyopsisi kararı verilmektedir. Günümüzde PK tanısında ileri tetkik ve tedavi için hangi PSA değerinin eşik değeri alınacağı belli değildir. Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan biri 1991 yılında Catalonia ve ark.'larının, tPSA'nın sınır değerinin 4 ng/ml olarak alınması gerektiğini belirttiği çalışmaya aittir (12). 21.500 hastanın dahil edildiği toplum bazlı bir başka çalışmada ise tPSA değeri >1,5 ng/ml olan hastaların PK gelişimi açısından 15 kat daha fazla risk taşıdığı bildirilmiştir (13). Thompson ve ark.'larının 5.587 hasta ile gerçekleştirdikleri ve 7 yıllık takip süresine sahip çalışmalarında ise tPSA eşik değeri 4 ng/ml alındığında Gleason skoru ≥ 7 olan prostat kanserli hastaların %59,6'sının tanısının atlanacağı, tPSA sınır değeri 2 ng/ml alındığında bile bu oranının %24,4 olduğu bildirilmiştir (14).

Serbest/Total PSA Oranı

Total PSA değeri gri zonda (4-10 ng/ml) olan hastalarda serbest/total PSA oranı (s/t PSA), düşük veya

Tablo 2. Prostat Kanserinde Kullanılan Tanısal ve Prognostik Biyobelirteçler.

Tanısal Belirteçler	Prognostik Belirteçler
- Total PSA - Serbest/Total PSA Oranı - PHI (Prostate Health Index) 4K Skoru - Prostat Kanseri Antijeni-3 (PCA-3) - Mi-Prostat Skoru (MiPS) - SelectMDx - ExoDx - ConfirmMDx	- OncotypeDX - Decipher - Prolaris - ProMark - CTC (Circulating Tumour Cells)

yüksek olmasına göre PSA testine yardımcı olarak prostat kanseri varlığı hakkında bir görüş bildirilebilmektedir (15). 17.571 hastanın dahil edildiği ve 1.647 hastaya TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan bir çalışmada, prostat kanseri tanısı için pozitif prediktif değerin (PDV), tPSA değeri ≥ 4 ng/ml, s/t PSA oranı $>0,15$ ve anormal PRM bulgusu olan hastalarda %63,9 olduğu belirlenmiştir. Anormal PRM bulgusu ve tPSA değeri ≥ 4 ng/ml değeri olan hastalarda, s/t PSA oranı $\leq 0,15$ olduğunda, PK tanısı için PDV'nin %82,2'e yükseldiği saptanmıştır. Bu hastalardan tPSA değeri 2,5-3,9 ng/ml, s/t PSA oranı $\leq 0,15$, PRM bulgusu normal olanlar ile tPSA değeri 4,0-10,0 ng/ml, s/t PSA oranı $\leq 0,15$ ve PRM bulgusu normal olan hastalara radikal prostatektomi operasyonu yapıldığında her iki grubun klinik önemli kansere sahip olma oranlarının istatistiksel olarak benzer olduğu (Sırasıyla %66,6 ve %56,5) tespit edilmiştir (16). Catalona ise s/t PSA oranının, agresif prostat kanseri (Gleason skoru ≥ 7 , metastaz varlığı) varlığında anlamlı olarak düştüğünü belirtmiştir. s/t PSA oranı için eşik değer 0,25 alındığında, PK tanısı için duyarlılığının %95 olacağı ve gereksiz biyopsilerin %20'sinin engellenebileceği bildirilmiştir (17). Ülkemizde yapılan ve tPSA değeri 4-10 ng/ml değerine sahip 4.955 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise, s/t PSA oranı $<0,10$ olarak alındığında PK tanısında özgüllüğün en yüksek değere, s/t PSA $>0,30$ olarak alındığında ise en yüksek duyarlılığa ulaşıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada s/t PSA oranının yaşa göre değişkenlik gösterdiği de belirtilmiştir (18). NCCN (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) kılavuzu s/t PSA oranının daha önce biyopsi öyküsü olmayan, PSA değeri >3 ng/ml olan veya daha önce negatif biyopsisi olan ve yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda TRUS eşliğinde prostat biyopsi kararı vermek için kullanılmasını önermektedir (19). EAU (Avrupa Üroloji Derneği) kılavuzu ise tPSA değeri 2-10 ng/ml aralığında olan hastalarda gereksiz biyopsilerden kaçınılması için s/t PSA oranının kullanılabileceğini bildirmektedir (20).

PHI (Prostate Health Index)

Serbest PSA üç farklı moleküler formdan oluşmaktadır (proPSA, benign PSA ve intakt PSA). PSA'nın prekürsörü ve aktif formu olan proPSA, yedi aminoasitten oluşmaktadır ve PK ile ilişkilidir. Fakat bu peptid PSA'nın inaktif formlarını da ([−2]proPSA, [−4]proPSA ve [−5]proPSA) bünyesinde barındırmakta ve bu formlar prostatın periferik zonundan eksprese olmaktadır (21). [−2]proPSA prostat kanseri dokusunda bulunan ilk formdur ve sPSA ile birlikte kullanımında PK tanısında özgüllüğü artırmaktadır. Bu bilgiler ışığında Beckman Coulter (Brea, CA) firmasının geliştirdiği formül ile tPSA değeri 2-10 ng/ml olan hastalarda kullanılarak PK riskinin arttığı hastalar belirlenmektedir (22). PHI, PSA'nın üç farklı formu olan tPSA, sPSA ve [−2]proPSA değerlerinin $[-2]proPSA/sPSA \times \sqrt{PSA}$ formülü ile hesaplanması sonucunda elde edilmektedir (23). PK erken tanısında kullanılması amacıyla 2012 yılında FDA tarafından onaylanmış ve negatif biyopsiye sahip hastalarda tekrar biyopsi kararı verilmeden önce değerlendirilmesi önerilmektedir (20). Loeb ve ark.'ları tPSA değeri 4-19 ng/ml olan 658 hasta ile yaptıkları çalışmada PHI'nin duyarlılığının %90 olduğu ve %30,1 oranında gereksiz biyopsinin önlenilebileceğini bildirilmiştir (24). tPSA değeri 2-10 ng/ml ve biyopsi öyküsü olmayan 892 hastanın dahil edildiği, prospektif, çift kör, çok merkezli bir çalışmada Gleason skoru ≥ 7 olan PK'li hastaların tanısında PHI'nin duyarlılığının %95 olduğu bildirilmiş ve özgüllüğünün sPSA'ya göre daha yüksek olduğu sonucu elde edilmiştir (23).

4K Skoru

4K panel skoru tPSA, sPSA, intakt PSA ve hk2 (Human kallikrein 2) gibi 4 kallikreinden oluşan bir paneldir. 4K skoru bu belirteçlerin serum düzeylerinin hasta yaşı, PRM ve daha önceki biyopsi öyküsü ile birlikte değerlendirildiği ve yüksek Gleason skorlu (Gleason skoru ≥ 7) PK'yı belirleme amacıyla kullanılan bir skorlama algoritmasıdır (25). Test ilk olarak ERSPC (Prostat kanseri için Avrupa taraması çalış-

ması) için geliştirilmiştir (26). Biyopsi öyküsü olmayan ve tPSA ≥ 3 ng/ml olan 740 hastada 4K skoru kullanıldığında yüksek dereceli PK tanısını koymada AUC'nin (Eğri altında kalan alan) 0,87'den 0,90'a yükseldiği gözlenmiştir (22). Russo ve ark.'larının yaptığı sistematik bir derlemeye göre 4K skorunun PK tanısında duyarlılığının %74, özgüllüğünün %60 olduğu, yüksek dereceli PK tanısında ise duyarlılığının %87, özgüllüğünün %61 olduğu gösterilmiştir. 4K skorunun PK'de tanı koymadaki negatif prediktif değeri (NPV) 0,15-0,63 ve PDV 0,76-0,98 aralığındadır (27). Ayrıca 4K skoru negatif biyopsiye sahip hastalarda da kullanılmaktadır. Yüksek tPSA değerine sahip 925 hastada 4K skoru kullanıldığında, yüksek dereceli PK'li sadece 3 hastanın tanısında gecikme olmuş ancak tekrar yapılacak olan gereksiz 712 biyopsi engellenmiştir (28). Ayrıca 4K skoru metastaz ve PK'ya bağlı ölüm olasılığı açısından yüksek riskli hastaları ayırt etmek için kullanılabilecek etkin bir testtir (29). EAU ve NCCN kılavuzları gereksiz biyopsilerden kaçınılması için ve daha önce negatif biyopsisi olup, tekrar biyopsi yapılması planlanan hastalarda 4K skorunun kullanımını önermektedir (19,20).

Prostat Kanseri Antijeni-3 (PCA-3) Skoru

DD3 (Differential Display Clone 3) geni yüksek danditede stop kodonu içeren 9. kromozomda kodlanmayan bir mRNA'dır ve prostat kanseri antijeni 3 (PCA3) olarak adlandırılmaktadır. PCA3 prostat dışında eksprese edilmez ve neoplastik dokularda benign dokulara göre daha fazla miktarda bulunmaktadır (21). PCA3 mRNA'sının, tPSA mRNA'sına oranı $[(1 \text{ ml'deki PCA3 mRNA} / 1 \text{ ml'deki tPSA mRNA}) \times 1,000]$ PCA3 skorunu elde etmemizi sağlamaktadır. RT-PCR (Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) bazlı PCA3 testi prostat masajı sonrası toplanan idrar sedimentinde ölçülür. Bu yöntem esas alınarak TMA (Ttranskripsiyon aracılı amplifikasyon paneli, APTİMAR) bazlı PCA3 testi (Progensa) daha önce negatif prostat biyopsisi olan hastalarda PK tanısı ve agresif tümörün varlığını belirleme amacıyla 2012

yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Günümüzde PCA3 bir veya daha fazla negatif biyopsiye sahip 50 yaş ve üzeri hastalarda tekrar biyopsi endikasyonuna karar verme aşamasında kullanılmaktadır (30). FDA validasyonuna göre 25 veya daha yüksek PCA3 skoruna sahip hastalarda tekrarlayan biyopsilerinde PK saptanma olasılığı artmaktadır. Yaş, PRM bulgusu, aile öyküsü, ırk, tPSA değeri ve negatif biyopsi sayısı ile karşılaştırıldığında PCA3 skoru kullanıldığında PK tespiti AUC'nin 0,653'den 0,740'a yükseldiği saptanmıştır (22). Wei ve ark.'larının çalışmasında PCA3 skoru <20 olan ve tekrarlayan biyopsi yapılan hastalarda PK saptamadaki NPV %88 olduğu (21) ve yapılan bir metaanalizde, PCA3'ün gereksiz biyopsilerin %50'den fazlasını engelleyebildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, PCA3'ün de dahil edildiği ve UAP1, PDLIM5, IMPDH2, HSPD1, PSA, TMPRSS2, ERG, GAPDH, B2M, AR, PTEN gibi gen ekspresyonlarının değerlendirildiği bir algoritma oluşturulduğunda yüksek dereceli PK tanısında duyarlılığının %84, özgüllüğünün %93 olduğu belirlenmiştir (32). EAU kılavuzu ise PCA3'ün PK'nin yoğunluğu ile doğru orantılı olduğunu fakat Gleason skorunu öngörmede ve aktif izlemde kullanılması için var olan bilgilerin yetersiz olduğunu bildirmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda ilk negatif biyopsi sonrası tekrar biyopsi endikasyonunu belirleme aşamasında kullanılması önerilmektedir (20,33).

Mi-Prostat Skoru (MiPS)

Michigan Üniversitesi (MLabs, Ann Arbor, MI, ABD) tarafından geliştirilen ve TMPRSS2:ERG gen füzyonu, PCA3 ve PSA kombinasyonundan oluşan bu test biyopside PK saptanma olasılığını hesaplayan bir algoritmdir. PK'li hastaların %40-70'inde gözlenen androjen bağımlı transmembran serin 2 geni olan TMPRSS2'nin, ETS ailesinin bir üyesi olan onkogen ERG ile yaptığı füzyon en baskın olan füzyon tipidir. TMPRSS2:ERG gen füzyonu PK hastalarının %50'sinde, PCA3'ün yüksek ekspresyonu PK hastalarının %95'inde saptanmaktadır. MiPS bu biyobelirteçlerin kullanıldığı çok değişkenli bir algoritmdir. MiPS

ile PK saptanmasında AUC 0,880, özgüllük %90 ve duyarlılık %80 olarak tespit edilmiştir (22). MiPS testinin PSA yüksekliği ile başvuran ve ilk kez biyopsi yapılacak veya daha önce negatif biyopsisi olan ve tekrar biyopsi yapılması düşünülen hastalarda kullanılması önerilmektedir (30). Tomlins ve ark.'larının yaptığı MiPS skorunun farklı yüzde eşik değerlerini kullandığı çalışmada, gereksiz biyopsilerin %35-47'sinin engellenebildiği ve yüksek dereceli kanserlerin sadece %1-2,3'nin kaçırıldığı tespit edilmiştir (34). Ayrıca tPSA <10 ng/ml olan hastalarda PCA3 ve TMPRSS2:ERG füzyonunun her ikisinin de pozitif olması halinde biyopside PK saptama olasılığının %76, tPSA >10 ng/ml olan hastalarda ise bu olasılığın %95'e yükseldiği belirlenmiştir. Sonuç olarak birçok çalışmada etkinliği gösterilmiş olan MiPS skoru PK tanısında halen kılavuzlarda yer alamamıştır (35).

SelectMDx

SelectMDx hastaya ait klinik faktörlerle, idrar bazlı HOXC6 ve DLX1 genlerinin kombine edildiği bir algoritmdir. 519 hastanın dahil edildiği bir prospektif çalışmada, PRM sonrası idrar bazlı beş adet PK spesifik genomik biyobelirteç analiz edilmiş ve bu genler arasında Gleason skoru ≥ 7 olan PK tespit etme açısından en yüksek AUC (0,760)'nin HOXC6 ve DLX1 genlerine ait olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmaya PCA3 (ProgenSA) da eklendiğinde HOXC6 ve DLX1'in klinik anlamlı PK'ni belirleme açısından daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir (36). HOXC6 ve DLX1 genlerini yaş, tPSA, PSA dantitesi, aile öyküsü, PRM ve önceki prostat biyopsisi durumu gibi klinik faktörler ile kombine edildiğinde eğri altında kalan alanın Gleason skoru ≥ 7 olan PK tanısı için 0,900'e yükseldiği bildirilmiştir (22). Van Neste ve ark.'larının yaptığı tPSA ≥ 3 ng/ml, anormal PRM bulgusu, PK aile öyküsüne sahip olan ve bir kez prostat biyopsisi yapılmış 386 hastanın dahil edildiği çalışmada, HOXC6 ve DLX1 genlerinin PK belirleme açısından yeterli olduğunu ve bu genlerin duyarlılığının %91, özgüllüğünün %36 ve NPV'nin %93 olduğu tespit edilmiştir (37). SelectMDx ve 4K skoru

gibi klinik faktörlerle kombine edilen biyobelirteçlerin PHI gibi diğer biyobelirteçlere göre avantajları mevcuttur. Bu nedenle bu gen paneli gereksiz biyopsileri engellemek ve klinik anlamlı PK belirleme amaçlarıyla tercih edilebilir.

ExoDx

Donovan ve ark.'larının geliştirdiği, PRM yapılmaksızın toplanan idrar örneğinde ERG, PCA3 ve SPDEF eksozomal ekspresyonlarının değerlendirildiği bir testtir. ERG gen kodu, ETS ailesi transkripsiyon faktörüdür ve embriyonik gelişim, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, angiogenez, enflamasyon ve apoptoz için anahtar düzenleyicidir (21). Eksozomlar hücrelerden salınan veziküllerdir ve hücre orjinini yakından temsil eden çeşitli proteinler, RNA ve diğer moleküller içermektedirler (38). PK hücrelerinde normal hücrelere göre çok daha yüksek düzeylerde eksozomlar sekrete edilmektedir (22). ExoDx (Prostate Intelliscore [ExosomeDx]) biyopsi öncesi kullanılan ve PRM gerektirmeyen bir testtir. Tek başına PSA'ya göre anlamlı olarak PK'nin tespitinde duyarlılığının %75, özgüllüğünün %54 olduğu, sadece Gleason skoru ≥ 7 olan PK tespitinde kullanıldığında ise duyarlılığının %95, özgüllüğünün %50 olduğu belirtilmiştir (39). McKi-erman ve ark.'larının yaptığı tPSA değeri 2-10 ng/ml olan ve 50 yaş üzerindeki 499 hastanın dahil edildiği çalışmada, Exo-Dx eşik değeri 15,6 olarak alındığında Gleason skoru ≥ 7 olan PK belirlemede ideal ekspresyon skorunun elde edildiği belirtilmiştir. Bu değer kullanıldığında gereksiz biyopsilerin %20'sinin önleniği, Gleason skoru ≥ 7 olan PK belirlemede NPV'nin %96, PDV'nin %37 olduğu ve bu eşik değerinde klinik anlamlı PK'nin yalnızca %2'sinin atlanabileceği bildirilmiştir. Ayrıca eşik değeri 20 olarak alındığında ise Gleason skoru ≥ 7 olan PK tanısında duyarlılığın %87 olduğu, gereksiz biyopsilerin %37'sinin önleniği ve klinik anlamlı PK'nin %12'sinin atlanabileceği gösterilmiştir (40). Literatürde bulunan ve yeni yapılan çalışmalar ışığında gri zondaki tPSA değerine sahip hastalarda biyopsi öncesi klinik anlamlı PK belirleme ve ge-

reksiz biyopsileri önlemede Exo-Dx'in yeni bir idrar belirteci olabileceği belirtilmektedir.

ConfirmMDx

ConfirmMDx® (MDxHealth, Irvine, Kaliforniya, ABD) negatif prostat biyopsisine sahip ve tekrar biyopsi planlanan hastalarda doku bazlı üç biyobelirteçin (GSTP1: Glutathione S-transferase pi 1, APC: Adenomatous polyposis coli ve RASSF1: Ras association domain family member 1 genlerinin çoklu metilasyon profilleri) hipermetilasyonun değerlendirildiği bir testtir. Biyopside saptanmayan kanser hücrelerinde bulunan DNA'daki epigenetik değişimi değerlendirmektedir (21). Çok merkezli MATLOC çalışmasında prostat biyopsisi yapılan tPSA değerleri ve PRM bulguları benzer olan, daha önce bir kez negatif biyopsiye sahip olan ve otuz gün içinde tekrar prostat biyopsisi yapılan 483 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Histopatolojik inceleme sırasında metilasyon profilleri değerlendirildiğinde sırasıyla adenokarsinom saptanan dokularda, daha sonra HGPIN (High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia) patolojiye sahip dokularda, en son olarak da benign olarak değerlendirilen dokularda artan oranlarda metilasyonun olduğu saptanmış ve tümörün agresifliği arttıkça daha yüksek oranlarda hipermetilasyonun belirlendiği bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada PK belirlemede duyarlılığın %68, özgüllüğün %64, NPV %90 olduğu ve gereksiz biyopsilerin %64'nün önlenemediği belirlenmiştir (41). Partin ve ark.'ları tarafından yapılan DOCUMENT çalışmasına göre de ConfirmMDx'in yaş, ırk, tPSA değeri, PRM bulgusu ve ilk biyopsinin histopatolojik özelliklerine göre PK tanısında bağımsız bir biyobelirteç olduğu doğrulanmıştır (42). Van Neste ve ark.'larının yaptığı güncel bir çalışmada ise negatif histopatolojik sonuçlara sahip düşük DNA metilasyonlu hastalarda NPV'nin %96 ve yüksek dereceli kanser açısından AUC'nin 0,742 olduğu tespit edilmiş ve metilasyon derecesinin kanserin derecesi ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (43). Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, ilk biyopsi sonucu benign olarak gelen ve tekrar biyop-

si yapılması düşünülen hastalarda ConfirmMDx'in kullanılması NCCN ve EAU kılavuzları tarafından da önerilmektedir (19,20).

OncotypeDX

Oncotype DX testi (Genomic Health, Redwood, Kaliforniya, ABD) prostat biyopsi dokusunda çalışılan ve hastanın tespit edilen tümörünün agresifliğinin "Genomik Prostat Skoru" (GPS) olarak adlandırılan skora ile 0-100 arası bir puan verilerek değerlendirilmesidir (30). Daha önce kolon ve meme kanserinde kullanılan bu test 2013 yılında PK için de onay almıştır. Oncotype DX'de 727 gen arasından belirlenen 5 adet referans genin (ARF, ATP5E, CLTC, GPS1, PGK1) RNA ekspresyonu ve PK onkogenezisinde rol aldığı bilinen 12 genin 4 biyolojik yolağı (Androjen yolağı: AZGP1, KLK2, SRD5A2 ve FAM13C; hücrel organizasyon: FLNC, GSN, TPM2 ve GSTM2; proliferasyon: TPX2 ve stromal yanıt: BGN, COL1A1 ve SFRP4) değerlendirilmekte ve böylece hastalar aktif izlem veya primer tedavi kollarına ayrılmaktadır (22,44). Yüksek GPS'li hastalarda radikal prostatektomi (RP) sonrası histopatolojide ileri evre bir tümöre sahip olma olasılığı yükselmektedir. Cullen ve ark.'larının yaptığı çalışmada çok düşük, düşük ve orta riskli gruba dahil edilen hastalarda RP yapıldığında, GPS'nin ileri evre patolojiye sahip olma olasılığı ve hastaya ait uzun dönem sonuçlar hakkında belirleyici bir rol oynadığı belirlenmiştir. Yüksek GPS'nin yüksek dereceli ve ileri evre tümör için belirleyici olduğu tespit edilmiştir (45). Tedavi seçiminde primer tedavi öncesi GPS kullanıldığında tedavi seçimlerinin %18'inde değişiklik olabilmekte ayrıca RP önerilerinde %19-21 ve radyoterapi (RT) önerilerinde %33 azalma olabilmektedir. GPS ile tüm NCCN risk gruplarında değişiklik yaşanabilirken, en yoğun önerilerin ve değişikliğin yapıldığı grup düşük risk grubudur ve tedavi kararlarının %37'sinde değişim olmaktadır (46). NCCN kılavuzuna göre 10-20 yıllık yaşam beklentisi olan çok düşük veya düşük risk grubundaki hastalarda tedavi seçimi öncesi Oncotype DX kullanımını önermektedir (19).

Decipher

Decipher testi (GenomeDx, San Diego, Kaliforniya, ABD) RP veya biyopsi spesmeninde 22 farklı genin (LASP1, IQGAP3, NFIB, S1PR4, THBS2, ANO7, PCDH7, MYBPC1, EPPK1, TSBP, PBX, NUSAP1, ZWILCH, UBE2C, CAMK2N1, RABGAP1, PCAT32, GLYATL1P4, PCAT-80, ve TNFRSF19) RNA ekspresyonlarını değerlendiren bir testtir. Bu genler hücre proliferasyonu ve farklılaşması, motilite, hücre adezyonu, immün modülasyon ve androjen reseptör yolağından sorumludurlar (30). NCCN kılavuzu Decipher testinin RP sonrası ileri evre patolojiye sahip hastalarda kullanılmasını önermektedir. Decipher testi ile genel olarak hastanın 5 yıllık metastaz riski, 10 yıllık PK spesifik mortalitesi ve biyopsi sonrası yüksek dereceli hastalığa sahip olma riski belirlenmektedir (47). Hastalar üç risk grubuna göre sınıflandırılırlar: Biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım veya RP sonrası 5 yıllık klinik metastazsız sağ kalım, RP sonrası 5 yıl içinde metastazsız biyokimyasal rekürrens (BCR) olması veya 5 yıl içinde semptomatik metastazın olması. Decipher genomik testinin yüksek riskli PK grubunda (tPSA >20 ng/ml, Gleason skoru ≥ 8 , pT3b veya Mayo Klinik nomogram skoru ≥ 10) RP sonrası 5 yıllık metastaz riskini belirleme konusunda AUC 0,790 olarak tespit edilmiştir (48). Yüksek Decipher skorunun RP veya RT sonrası 10 yıllık kanser spesifik mortalite ve metastaz hakkında bir belirteç olduğu ve skorda 0,1'lik artışın metastaz riskinde artışa neden olduğu belirlenmiştir (30). Den ve ark.'ları yüksek riskli patolojiye sahip hastalarda RP sonrası RT'nin zamanlaması konusunda Decipher'ın yardım edebileceğini bildirmişlerdir (49). Bu bilgiler ışığında Decipher testi düşük risk grubundaki hastaların %60'nın tekrar sınıflandırılmasına ve hekimlerin %39'nun tedavi kararlarında değişikliğe neden olabilmektedir (30). Doku bazlı olan bu test RP sonrası veya biyopsi sonrası 10 yıllık prostat kanseri spesifik mortalite riskini belirlemek amacıyla kullanılır (50).

Prolaris

Prolaris testi, 31 adet hücre döngüsü progresyonu ve 15 adet housekeeping genlerini değerlendiren

bir gen ekspresyon testidir (22). Crawford ve ark.'ları Prolaris testinin tedavi tercihlerinin %64,9'unda değişime, girişimsel tedavilerde ise %37,2'lik azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (51). Cuzick ve ark.'ları düşük CAPRA (Prostat Kanseri Risk Değerlendirmesi) skorlu hastaların %14'ü ve orta CAPRA skorlu hastaların %44'nün Prolaris testi ile daha yüksek veya daha düşük olarak tekrar sınıflandırıldığını tespit etmişlerdir. Literatürde bulunan toplam altı çalışmanın vurguladığı gibi klinik pratikte Prolaris ile hastaları tekrar sınıflandırabiliriz ve bu tedavi seçimimizde değişimlere yol açabilir. Fakat bunu klinik pratiğe yansıtabilmemiz için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ProMark

ProMark, prostat biyopsisi Gleason skoru 3+3 ve Gleason skoru 3+4 olarak neticelenen hastalarda hastalığın agresifliğini belirleme aşamasında sekiz proteinin (DERL1, CUL2, SMAD4, PDSS2, HSPA9, FUS, pS6 ve YBOX1) kullanıldığı otomatik immünlorasans testidir. Tüm bu proteinler hücre proliferasyonu, stres cevabı ve sinyal yolağı aktivitesinde görev almaktadır. Ayrıca ProMark testi RP yapılan hastalarda Gleason skoru $\geq 4+3$ veya organa sınırlı olmayan hastalığı belirleme amacıyla da kullanılmaktadır (30). Jensen ve ark.'larının yaptığı çalışmada RP sonrası patoloji sonuçlarına göre hastalar kategorize edildiğinde artan ProMark skorları ile daha iyi patolojiye sahip olma olasılığının azaldığı tespit edilmiştir. ProMark testinin kullanımının artması ile hastaların aktif izlem veya RP ihtiyaçlarının ön görülmesinde bir model oluşturulabilecektir (52).

CTC (Circulating Tumour Cells)

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda dolaşımdaki tümör hücrelerinin FISH yöntemi ile tespit edilmesi prognoza ek katkı sağlamaktadır. Literatürde CTC ile genel sağ kalım arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (53). Ancak bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç olması, ölçüm yön-

temlerindeki eksiklikler ve yüksek maliyet bu testin rutin kullanımını kısıtlamaktadır.

Sonuç

Prostat kanseri tanısında ve takibinde uzun yıllardır sıklıkla kullanılmakta olan PSA'nın organa özgü ancak kansere özgü olmaması nedeniyle yeni biyobelirteç arayışı günümüzde halen devam etmektedir. Prostat kanserinin tanınabilmesi, doğru bir şekilde evrelendirilebilmesi, uygun tedavilerin seçilebilmesi ve prognozun belirlenebilmesi için birçok yeni biyobelirteç tanımlanmıştır. Ancak bu testlerin birbirlerine olan üstünlükleri konusunda net bir bilgi olmaması ve yüksek maliyet bunların klinik kullanımlarını sınırlamaktadır. Her hastanın farklı prostat kanseri özelliklerine ve genetik yapıya sahip olduğu göz önünde bulundurularak, kullanılacak testlerin hasta bazlı seçilmesi, klinik ve radyolojik bulgular ile birlikte değerlendirilmesi hem tanısal doğruluğu artıracak hem de daha etkin tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Wong MC, Goggins WB, Wang HH, Fung FD, Leung C, Wong SY, et al. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries. *Eur Urol.* 2016;70(5):862-74.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-E86.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med.* 1987;317(15):909-16.
- Merrill RM, Feuer EJ, Warren JL, Schussler N, Stephenson RA. Role of transurethral resection of the prostate in population-based prostate cancer incidence rates. *Am J Epidemiol.* 1999;150(8):848-60.
- Hendriks R, Van Oort I, Schalken J. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: a review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(1):12.
- Mariotto AB, Robin Yabroff K, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(2):117-28.
- Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, Hauke RJ, Hoffman KE, Kungel TM, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2015;33(9):1078-85.
- Garisto JD, Klotz L. Active Surveillance for Prostate Cancer: How to Do It Right: Page 2 of 2. *Oncology.* 2017;31(5).
- Wagenlehner FM, Van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Cek M, Grabe M, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol.* 2013;63(3):521-7.
- Danacıoğlu YO, Bülent E, Çaşkurlu T. Auxiliary tests in the diagnosis of prostate cancer. *Med Med J* 2018;33(1):47-53.
- Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):383-91.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Eng J Med.* 1991;324(17):1156-61.
- Crawford ED, Moul JW, Rove KO, Pettaway CA, Lamerato LE, Hughes A. Prostate-specific antigen 1.5-4.0 ng/mL: a diagnostic challenge and danger zone. *BJU Int.* 2011;108(11):1743-9.
- Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA.* 2005;294(1):66-70.
- Shariat SF, Karam JA, Margulis V, Karakiewicz PI. New blood-based biomarkers for the diagnosis, staging and prognosis of prostate cancer. *BJU Int.* 2008;101(6):675-83.
- Faria EF, Carvalhal GF, dos Reis RB, Tobias-Machado M, Vieira RA, Reis LO, et al. Use of low free to total PSA ratio in prostate cancer screening: detection rates, clinical and pathological findings in Brazilian men with serum PSA levels < 4.0 ng/mL. *BJU Int.* 2012;110(11b):E653-E7.
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998;279(19):1542-7.
- Erol B, Gulpinar MT, Bozdoğan G, Ozkanlı S, Onem K, Mungan G, et al. The cutoff level of free/total prostate specific antigen (f/t PSA) ratios in the diagnosis of prostate cancer: a validation study on a Turkish patient population in different age categories. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014;30(11):545-50.
- Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN guidelines insights: prostate cancer early detection, version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(5):509-19.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618-29.
- Carneiro A, Priante Kayano P, Gomes Barbosa ÁR, Langer Wroclawski M, Ko Chen C, Cavlini GC, et al. Are localized prostate cancer biomarkers useful in the clinical practice? *Tumor Biol.* 2018;40(9):1010428318799255.
- Kornberg Z, Cooperberg MR, Spratt DE, Feng FY. Genomic biomarkers in prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018;7(3):459.
- Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multi-center study of [- 2] pro-prostate-specific antigen (PSA) in combination with PSA and free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA range. *J Urol.* 2011;185(5):1650-5.
- Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol.* 2015;193(4):1163-9.
- Parekh DJ, Punnen S, Sjöberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68(3):464-70.

26. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, et al. Impact of recent screening on predicting the outcome of prostate cancer biopsy in men with elevated prostate-specific antigen: Data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Gothenburg, Sweden. *Cancer*. 2010;116(11):2612-20.
27. Russo GI, Regis F, Castelli T, Favilla V, Privitera S, Giardina R, et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate health index and 4-kallikrein panel score in predicting overall and high-grade prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(4):429-39.
28. Gupta A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, Scardino P, et al. A four-kallikrein panel for the prediction of repeat prostate biopsy: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening in Rotterdam, Netherlands. *Br J Cancer*. 2010;103(5):708.
29. Stattin P, Vickers AJ, Sjöberg DD, Johansson R, Granfors T, Johansson M, et al. Improving the specificity of screening for lethal prostate cancer using prostate-specific antigen and a panel of kallikrein markers: a nested case-control study. *Eur Urol*. 2015;68(2):207-13.
30. Alford AV, Brito JM, Yadav KK, Yadav SS, Tewari AK, Renzulli J. The Use of Biomarkers in Prostate Cancer Screening and Treatment. *Rev Urol*. 2017;19(4):221-34.
31. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol*. 2014;32(36):4066-72.
32. Albitar M, Ma W, Lund L, Albitar F, Diep K, Fritsche HA, et al. Predicting prostate biopsy results using a panel of plasma and urine biomarkers combined in a scoring system. *J Cancer*. 2016;7(3):297-303.
33. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-37.
34. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, et al. Urine TMPRSS2: ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur Urol*. 2016;70(1):45-53.
35. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(17):5103-8.
36. Leyten GH, Hessels D, Smit FP, Jannink SA, de Jong H, Melchers WJ, et al. Identification of a candidate gene panel for the early diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(13):3061-70.
37. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol*. 2016;70(5):740-8.
38. Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, Baranov V, Mincheva-Nilsson L, Breakefield X, et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(10):1603.
39. Donovan M, Noerholm M, Bentink S, Belzer S, Skog J, O'Neill V, et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015;18(4):370-5.
40. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol*. 2016;2(7):882-9.
41. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, Delrée P, Delga A, McNeill SA, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol*. 2013;189(3):1110-6.
42. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*. 2014;192(4):1081-7.
43. Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, Epstein JI, Harrison DJ, Van Criekinge W. Risk score predicts high-grade prostate cancer in DNA-methylation positive, histopathologically negative biopsies. *Prostate*. 2016;76(12):1078-87.
44. Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, Cherbavaz DB, Clark-Langone KM, Snable J, et al. Analytical validation of the Onco type DX prostate cancer assay—a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics*. 2013;14(1):690.
45. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score predicts recurrence after radical prostatectomy and adverse surgical pathology in a racially diverse population of men with clinically low-and intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):123-31.
46. Badani KK, Kemeter MJ, Febbo PG, Lawrence HJ, Denes BS, Rothney MP, et al. The impact of a biopsy based 17-gene genomic prostate score on treatment recommendations in men with newly diagnosed clinically prostate cancer who are candidates for active surveillance. *Urology Practice*. 2015;2(4):181-9.
47. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate cancer, version 1.2016. *Journal of the Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1):19-30.
48. Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, Ghadessi M, Buerki C, Mitra AP, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *J Urol*. 2013;190(6):2047-53.
49. Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ, Abdollah F, Choeurng V, Feng FY, et al. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):944-51.
50. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):245-55.
51. Olleik G, Kassouf W, Aprikian A, Hu J, Vanhuyse M, Cury F, et al. Evaluation of New Tests and Interventions for Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Journal of the Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1340-51.
52. Blume-Jensen P, Berman DM, Rimm DL, Shipitsin M, Putzi M, Nifong TP, et al. Development and clinical validation of an in situ biopsy-based multimarker assay for risk stratification in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(11):2591-600.
53. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(19):6302-9.

Prostat Kanseri Prognoz Öngörüsünde Biyobelirteç Olarak Mikro-RNA'lar

Arif Kol¹, Volkan Ülker², Orçun Çelik²

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

²SBÜ Tepecik Eğitim ve Uygulama Hastanesi, İzmir, Türkiye

Prostat kanseri, Dünya çapında kanser sıralamasında ikinci sırada yer almakta ve erkeklerde en sık görülen kanserlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Türkiye kanser istatistikleri verilerine göre, ülkemizde 2015 yılında erkek popülasyonda en sık görülen 2. kanser olduğu görülmektedir (2).

Prostat spesifik antijen (PSA)'in kullanıma girmesi ile prostat kanseri erken tanı ve tedavisinde ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir (3). Geçmişe baktığımızda, özellikle PSA'nın kullanıma girmesi ile lokalize hastalık evresinde tanı konulan hastaların sayısında dramatik bir artış ortaya çıkmıştır (4). Özellikle düşük riskli hastalık grubunda uygulanan fazladan tanı ve agresif tedavi yaklaşımlarının olumsuz etkileri bu hastalarda aktif izlemi ön plana çıkarmıştır. Ancak pozitif kor sayısı, tümör yüzdesi, Gleason skoru, PSA seviyesi gibi kriterler uygun hasta seçiminde yol gösterse de kimlerin aktif izleme alınacağını öngören daha etkili yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (5). Lokalize hastalık evresinde cerrahi ya da radyoterapi gibi seçenekler ile başarılı tedaviler uygulanırsa da hastaların bir kısmı ileride biyokimyasal nüks ya da metastatik hastalık ile karşımıza geleceklerdir. Bu açıdan bakıldığı zaman, hastalık progresyonunu

ve tedaviye direnci öngörmede veya yeni tedavi stratejileri geliştirmede prostata spesifik ve etkili biyolojik belirteçlere gereksinim vardır. Bu perspektifte üzerinde en çok çalışılan konulardan biri de mikro-RNA (miRNA)'lardır. İlk tanımlandığından itibaren çok sayıda miRNA'nın birçok kanser çeşidi ile ilişkisi literatürde belirtilmiştir.

Bugünkü bilğimiz insan genomunun yalnızca %2 kadarının protein kodlayan genlerden oluştuğunu göstermektedir. Mikro RNA (miRNA)'lar, karşılığı olan mRNA (Messenger RNA) hedeflerine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenleyen protein kodlamayan küçük (16-29 nükleotid) tek zincirli RNA'lardır. Hedef mRNA'nın, 3'UTR (Untranslated Region), 5'UTR ve kodlama bölgelerine bağlanarak mRNA transkripsiyonunun bozulmasına veya translasyonun inhibe olmasına neden olmaktadır (6).

miRNA'larda mRNA'ya benzer şekilde RNA polimeraz tarafından çekirdekte üretilmektedir. 3' ucunda poli-A kuyruğu ve 5' ucunda 7-metilguanozin başlığı içerir. Birçok miRNA'nın transkripsiyonu RNA polimeraz II tarafından yapılırsa da RNA polimeraz III tarafından sentezlenen miRNA'larda gösterilmiştir (7). miRNA'lar ilk sentezlendiklerinde sayıları yüzlerden binlere kadar değişen çeşitli uzunluklarda

baz çifti içerebilir ve primer miRNA (pri-miRNA) olarak adlandırılırlar. Daha sonra nükleer ribonükleaz III (RNase III) enzimi DROSHA ve yardımcısı DGCR8 ((DiGeorgesyndromecriticalregion gene8) tarafından ayrılarak 60-70 nükleotid uzunluğunda öncül miRNA (pre-miRNA) meydana gelir. Pre-miRNA ardından nükleer taşıyıcı protein Exportin-5 (XPO5) ve Ran-Guanozintrifosfat (RanGTP) yardımı ile sitoplazmaya taşınmaktadır. Sitoplazmik RNase III olan DICER ve onun RNA bağlayıcı yardımcıları TRBP (HumanImmunodeficiencyVirus (HIV)-1 transactivatingresponsive element (TAR) RNA-binding protein) pre-miRNA'yı 20-25 nükleotid içeren olgun miRNA çiftlerine ayırmaktadır. Daha sonra çift sarmal yapıdaki olgun miRNA, RISC (RNA-inducedsilencingcomplex) adlı multiprotein kompleksi ile birleşmektedir. Bu kompleks GW182 ailesi proteinleri ve Argonat (Argonaute2-AGO2) protein-

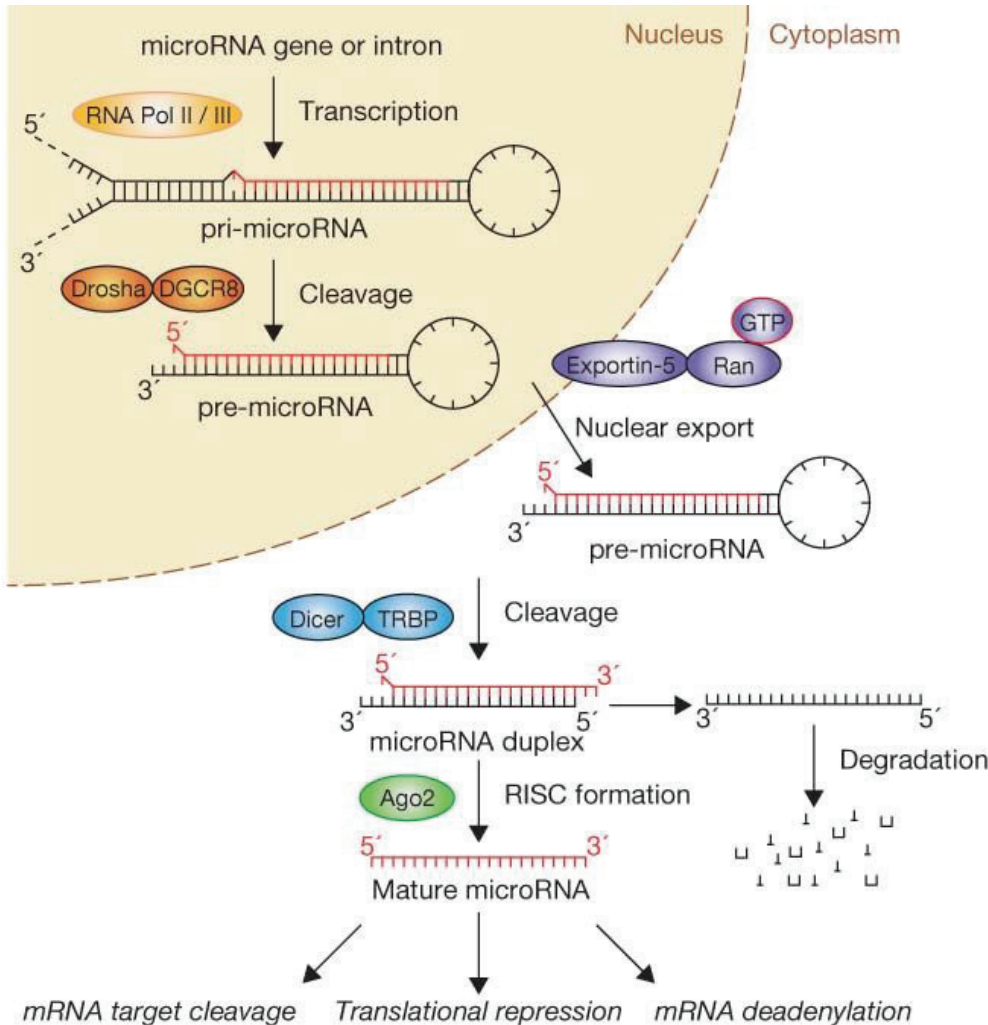
lerini içerir. Kompleks içinde, genellikle miRNA'nın 2 ipliğinden 1 tanesi kılavuz iplikçik olarak seçilir ve diğer iplikçik çözülür. Ortaya çıkan bu yapı doğrudan hedef mRNA'larda ki 6-8 nükleotidlik uygun sıralara bağlanır ve böylelikle translasyon inhibisyonu yaparak yada mRNA stabilizasyonunu azaltarak hedef gen ekspresyonunu baskırlar (8,9).

miRNA'ların protein kodlayan genlerin yaklaşık %60 kadarını hedefleyebildiği gösterilmiştir (10). Her bir miRNA, uygun mRNA'lar üzerinden yüzlerce geni düzenleyebilir ve ayrıca bir gen farklı bağlanma bölgeleri aracılığı ile birçok miRNA ile etkileşebilir (11,12).

Prostat Kanseri miRNA'lar

miRNA'lar tümör baskılayıcı (tumorsupressormiR-tsmiR) ya da onkojenik (oncomir) davranışlarıyla

Şekil 1. miRNA biyosentezi
(Winter et al. Nature Cell Biology 2009; 11:228-234, Ref.58)



birçok kanser gelişiminde rol oynayabilmektedir. miRNA'ların ekspresyon profilleri ile hastalığın klinik ve patolojik evresi arasında korelasyon mevcuttur. Bu da hastanın tedaviye yanıtını öngörmeye veya hastalık davranışını tahminde belirteç olarak kullanılabilirlerini düşündürmektedir (12).

Androjen reseptör (AR) sinyal yolağı ve AR geni hormon dirençli prostat kanseri gelişiminde önemli bir rol oynamakta ve birçok miRNA tarafından ekspresyonu düzenlenmektedir. Androjenler tarafından uyarılan AR nükleer translokasyona uğrar ve hedef genlerinin promotor bölgesinde bulunan androjene duyarlı elementler (ARE'ler) olarak adlandırılan spesifik DNA sekanslarına bağlanır. Androjen sinyal yolağı normal prostat dokusu gelişimi için önemlidir ve prostat kanseri (PCa)'inde hastalık progresyonu ve tedavi direncinde de anahtar rol üstlenmektedir (13).

miRNA-135a bunlardan biridir. miRNA-135a aşırı ekspresyonunun ROCK1 ve ROCK2 ekspresyonunu ve mRNA düzeylerini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. ROCK1 ve 2 proteinleri hücre migrasyon ve invazyonu gibi fonksiyonlarda görev almaktadır. Prostat kanser hücrelerinde miRNA-135a ekspresyonunun azaldığı ve bu hastalarda hastalık evresinin daha ileri olduğu da gösterilmiştir (14).

miR-38 ve miR-148a kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) gelişiminde önemli olduğu gösterilen miRNA'lardır. miR-38, KDPK'inde aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. Androjen duyarlı LNCaP hücre kültürlerinde, androjen yokluğunda miR-148a'nın hücre büyümesini arttırdığı gösterilmiştir (15). Yine hormon dirençli prostat kanser hücrelerinde miR-148a ekspresyonunun azaldığı, miR-148a ekspresyonu ile hücre migrasyonunun azaltıldığı saptanmıştır (16).

miR-125b ekspresyonunun birçok prostat kanseri dokusunda arttığı ve androjen yokluğunda hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (17). Metastatik prostat kanserinde serumda miR-125b düzeyleri yüksek olarak bulunmaktadır (18).

miR-27a ekspresyonunun yapılan çalışmalarda prostat kanseri doku ve serum örneklerinde arttığı

saptanmıştır. miR-27a'nın androjen ile düzenlenen bir onkomir olduğu ve artmış ekspresyonunun androjen reseptör ile ilişkili Prohibitin mRNA ve protein düzeylerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu da androjen reseptör genlerinde ekspresyonun artmasına ve prostat kanseri hücrelerinde proliferasyona neden olmaktadır (19). Ayrıca cerrahi yapılan hastalarda miR-27 düzeyinin azalması tümör kaynaklı olduğunu ve biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Aynı zamanda miR-27a düzeylerinin hastaların yaşam beklentisi ile de ilişkili olduğu ve yüksek miR27a ekspresyonu olan prostat kanserli olgularda daha kötü prognoz öngörüldüğü bildirilmektedir (20).

miR-141 tümör baskılayıcı özellikle bir mikro RNA'dır. miR-141 ekspresyonunun kemik metastazlı prostat kanseri dokularda azaldığı ve düzeyinin kemik metastazı ile korele olduğu saptanmıştır (21). Farklı çalışmalarda çeşitli hücre kültürlerinde miR-141'in tümör invazyon kapasitesini azalttığı gösterilmiştir (22). miR-141 ve miR-375'in yüksek riskli tümörlerde biyobelirteç olabileceği ve artmış metastaz ve kötü prognoz ile ilişkisi saptanmıştır (23).

Oncomir olan miR-21 antiproliferatif ve antiapoptotik özellik göstermektedir. Tümör baskılayıcı gen olan PTEN inhibisyonuna neden olmakta ve prostat kanserinde artmış ekspresyonu çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır (24). miR21 ekspresyonu androjen bağımlı olarak artmaktadır. LNCaP hücre kültürlerinde miR-21 androjenden bağımsız büyümeyi arttırdığı gösterilmiştir. Prostat kanserinde kastrasyona direnç gelişimine aracılık edebileceği düşünülmektedir (25). Aynı zamanda tümöral dokuda artmış miR21 ekspresyonunun biyokimyasal başarısızlık için prognostik belirteç olabileceği gösterilmiştir (26).

miR-221/222 ve miR-99 androjenik uyarı ile ekspresyonu azalan mikro RNA'lardır (27). miR-221 ve miR-222 X kromozomundan kodlanmaktadır. Onkogen özellikteki miR-221 ve 222 aşırı ekspresyonunun tümör progresyonu ve tedaviye direnç ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (28,29). Aynı zamanda miR221/222 aşırı ekspres-

yonu ile androjen reseptör sinyal yolağı üzerinden kastrasyon dirençli prostat kanseri gelişimine zemin hazırlamaktadır. Hızlı ilerleyen prostat kanserlerinde yüksek düzeyde bulunmuş ve miR-221/222 aşırı ekspresyonunun daha kötü yaşam beklentisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30).

pC3 hücre kültürlerinde miR-221/222 ekspresyonunun inhibe edilmesi, hücre büyümesi ve migrasyonu azaltmış, apoptozisi arttırmıştır (31).

miR-99 ailesi (miR-99a, miR-99b, miR-100) üyesi micro RNA'lar ve miR-125b düzeylerinin prostat kanseri hücrelerinde azaldığı ve androjen direncinde rol oynayabileceği saptanmıştır. miR-99 ailesi mikro RNA düzeyinde azalmanın daha agresif ve metastatik evre hastalıklarda da saptanması hastalık progresyonu göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu azalma ile androjen reseptör hiperaktivitesi ve böylelikle androjen dirençli evreye progresyon ile ilişkili olabilmektedir (32).

miR-1266, miR-185 ve miR-30c üzerinde yapılan çalışmalar BCL2/BCL2L1 genleri üzerinden etkileyerek apoptozisi artırabileceğini göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda aşırı ekspresyonu ile kanser hücrelerinde anjiogenezi azaltarak apoptozu artırdığı ve tümör progresyonu azalttığı gösterilmiştir (33). miR-185 doğrudan androjen reseptör ekspresyonunu düzenleyerek prostat kanserinde tümör progresyonunu azaltmaktadır (34).

Androjen reseptör düzenlenmesi ve hücre siklusu yoluyla prostat kanseri progresyonu üzerine etkili bir diğer miRNA, miR-31'dir. Hücre proliferasyonu, invazyon ve migrasyonu azalttığı gösterilmiştir. miR-31 ekspresyonunda azalmanın prostat kanserinin agresif davranışını değerlendirmede bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (35). miR-205 ve miR-31'in ileri evre prostat kanseri hücre kültürlerinde azaldığı ve kemoterapi ilişkili apoptoz yanıtının azalarak kemoterapiye direnç gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Bu mikro RNA'ların aşırı ekspresyonu ile miR-205'in antiapoptotik özellikteki Bcl-w ve miR-31'in E2F6 protein düzeylerini arttırarak prostat kanseri hücrelerinde kemoterapi duyarlılığını arttırmada anahtar rol

oynamaktadır (36). Yapılan çalışmalarda gözlenen bir diğer durum da miR-205 düzeylerinin prostat kanserinin klinik ve patolojik evreleri ile korele olduğuudur. İleri evre kanserlerde ekspresyonunun diğer evre ve normal dokuya oranlar anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde bu korelasyon, PSA ile de benzer ve miR-205 seviyeleri azaldıkça hem total hem de serbest PSA düzeylerinde artış meydana gelmektedir. miR-205 tümör baskılayıcı rol oynamakta ve tümör migrasyon ve invazyon özelliği ile korelasyon göstermektedir (37). Androjenik uyarı miR-205 ekspresyonunu arttırabilmektedir. Kastrasyon dirençli hastalarda miR-205 seviyeleri daha düşüktür. miR-205 düzeyleri yüksek olan hastalarda yaşam beklentisi süreleri daha uzun olmakta ve uzak metastaz ve kastrasyon direnci gibi prognostik faktörler ile arasında ters ilişki bulunmaktadır (38).

Let-7 ailesi (*let-7a-1*, *let-7a-2*, *let-7a-3*, *let-7b*, *let-7c*, *let-7d*, *let-7e*, *let-7f*, *let-7g*, *let-7i*, *miR-98*, ve *mir-202*) üyesi mikro RNA'ların çeşitli kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. miRNA Let-7c'nin c-Myc yolu ile androjen reseptör ekspresyonunu azaltmaktadır (39). Aynı zamanda HMG2, RAS ve Myc gibi onkogen ekspresyonunu düzenlemektedir ve prostat kanserinde, özellikle de agresif ve kastrasyon dirençli hücrelerde miR-let7c düzeyi anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Let-7c, prostat kanseri proliferasyon ve kastrasyona dirençli hastalığa progresyonda önemli rol oynamakta ve terapotik ve prognostik önem taşımaktadır (40). miR-let-7a, let-7b ve let-7c'nin yüksek riskli prostat kanserinde tanısal ve prognostik bir belirteç olabileceği ve let-7b'nin ekspresyonunun azalmasının agresif kanser davranışı ile ilişkisi de gösterilmiştir. Özellikle miR-let-7b biyokimyasal başarısızlık ve progresyonu öngörmeye iyi bir prognostik belirteç gibi durmaktadır (41).

AR mRNA'nın 3'UTR bölgesine bağlanarak etki eden bir diğer miRNA ise miR-488'dir. Hem androjen bağımlı hem de dirençli PCa hücre kültürlerinde AR protein ekspresyonunu baskılamakta ve hücre büyümesini inhibe etmektedir. Aynı zamanda apo-

pitozu arttırdığı saptanmış ve terapötik hedef olabileceği belirtilmektedir (42).

tsmiR olan miR-124, birçok kanserde tümör büyümesi, metastaz ve invazyona etki etmektedir. AR yoluyla protein ekspresyonunun azalmasına ve p53 aktivasyonu ile PCa hücrelerinde apoptoz ve büyümenin inhibisyonunu sağlamaktadır. İnsan PCa dokularında ekspresyonunun azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir (27). Hücre büyümesinin düzenlenmesinde görev alan STAT (signal transducer and activator of transcription) protein ailesinden olan STAT3mRNA'nın 3'UTR bölgesine bağlanarak inhibe ettiği ve ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Böylelikle PCa hücrelerinde progresyon, apoptoz ve invazyonu etkilediği bilinmektedir (43). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda ileri evre ve metastatik hasta grubu örneklerinde erken evre kanserlere kıyasla miR-124 düzeylerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu da AR ekspresyonu artışı ve PCa progresyonuna öncülük etmektedir (44). miR-124 bu etkileri ile potansiyel terapötik özellik göstermektedir. miR-124'ün PCa hücre büyümesini azalttığı ve AR sinyal inhibitörlerine karşı duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir. AR varyantı olan AR-V7, kastrasyon dirençli PCa hücrelerinde yüksek oranda saptanmakta ve miR-124, AR-V7 protein ekspresyonunu azaltmaktadır. Enzalutamid ile birlikte kullanımı kastrasyon dirençli PCa hücre kültürlerinde proliferasyonu inhibe etmekte ve bu da kastrasyona direnç gelişimini engeleyebilecek veya geciktirebilecek yeni tedavi yaklaşımları için uygun bir aday olabileceğini göstermektedir (45).

Oncomir özellikteki miR-17-92 kümesi, birçok solid ve hematopoietik tümörde amplifiye olan 13q31.3 bölgesinde ki C13orf25geni üzerinde yer almaktadır. Bu küme içerisinde kodlanan miRNA'lar, miR-17 ailesi (miR-17, miR-18 ve miR-20), miR-19 ailesi (miR-19a ve miR-19b) ve miR-92 ailesidir. Prostat kanseri dokularında benign dokuya göre miR-17 ve miR-20'nin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. Özellikle gleason skoru yüksek olan hastalarda miR-20 düzeyi, daha düşük skorlu hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da PCa hücrelerinde apo-

pitozu azaltmaktadır. Aynı zamanda miR-17-92 aşırı ekspresyonu ile ERK1/2 fosforilasyonunun arttığı ve buna bağlı olarak sisplatin tedavisine direnç gelişebileceği gösterilmiştir. miR17-21, siklin bağımlı kinaz inhibitörü (CDKN) ekspresyonunu azaltmakta ve bu da hücre büyümesini arttırmaktadır (46). miR-17-3p, miR-18a, miR-19a, miR-19b ve miR-92a aşırı ekspresyonunun daha yüksek gleason skoru ile korele olduğu gösterilmiştir. miR-17-92'nin PCa da progresyon ve biyokimyasal rekürrens için iyi bir biyobelirteç olduğu, ayrıca miR-18a düzeylerinin de PCa için tanısal değer taşıdığı saptanmıştır (47).

miR-23b, miR-26a, miR-19b ve miR-92a'nın PCa hücre kültürlerinde PI3K/Akt sinyal yoluyla PTEN regülasyonuna ve böylelikle hücre proliferasyonuna neden olmaktadır (48).

PCa'da, miR-1-3p ekspresyonunun azaldığı ve bunun kısa progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmış; miR-1-3p'nin bağımsız bir prediktör faktör olduğu gösterilmiştir. miR-1, E2F5 ve PDFK1 gen ekspresyonunu azaltmaktadır. miR-1-3p ekspresyonunun arttırılması ile CDK2 (cyclin dependent kinase) ve CDK4 düzeylerinin azaldığı ve hücre büyümesinin inhibe edildiği saptanmıştır. Bu veriler PCa için prognostik bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (49).

miR-106b, p21(CDKN1A) ve E2F1 hedefleyerek PCa'da antiapoptotik etki göstermektedir. E2F1 ve p21/WAF1 protein ekspresyonunu azaltarak onkogenik rol oynamakta ve PCa progresyonuna etki etmektedir (50). miR-106b üzerinde ki çalışmalar PCa'daprognostik belirteç olabileceğini destekler yöndedir (12).

Embriyolojik gelişimde görev alan ZEB1 (zinc-finger E-box-binding home box 1) gen ile ilişkili aşırı ekspresyonların, bazı kanserlerde agresif davranış ve daha kötü progresyon ile ilişkisi bilinmektedir. PCa dokuları üzerinde ki çalışmalarda da ZEB1 ekspresyonunun arttığı, invazyon yeteneği ve kemoterapi direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. miR-128, ZEB1-3'UTR hedefleyerek ekspresyonunu baskılamaktadır. PCa dokularında miR-128 ekspresyonunun anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Bu ve

Tablo 1. Çeşitli çalışmalarda PCa için değerlendirilen miRNA'lar

Araştırmacı	Örnek	Klinik Parametre	miRNA
*Porkka, 2007	Doku	Risk/Progresyon	Let-7a-d, Let-7f, 19b, 145, 184, 198, 202, 210
*Ambs, 2008	Doku	Risk/Progresyon	miR-1, 32, 101, 106b, 182, 200a, 200b, 494, 520 h
*Mercatelli, 2008	Doku	Progresyon	miR-221, 222
*Prueitt, 2008	Doku	Progresyon	miR-2, 10, 125b, 224
*Tong, 2009	Doku	Risk/Progresyon	miR-23b, 100, 135b, 145, 194, 221, 222
Wang, 2009	Doku	Progresyon	miR-9, 16, 221, 222, 331-3p, 145, 551a
*Szczyrba, 2010	Doku	Progresyon	miR-143
*Schaefer, 2010	Doku	Risk/Progresyon	miR-96, 205
*Pesta, 2010	Doku	Progresyon	miR-20a
*Khan, 2010	Doku	Progresyon	miR-128
*Spahn, 2010	Doku	Progresyon	miR-221
*Hagman, 2010	Doku	Risk/Progresyon	miR-34c
*Brase, 2011	Doku/Serum	Progresyon	miR-141, 375
*Barnabas, 2011	Doku	Progresyon	miR-151
*Leite, 2011	Doku	Progresyon	let7c, miR-100, miR-145, miR-191
Martens-Uzunova, 2012	Doku	Progresyon	miR-1, 133a, 133b, 143, 143, 145, 145*, 204, 221, 222
*Li, 2012	Doku	Progresyon	miR-21
*Bryant, 2012	Serum/Plazma	Progresyon	miR141, miR-375
*Hulf, 2013	Doku	Progresyon	miR-205
*Tsuchiyama, 2013	Doku	Progresyon	miR-182-5p
*He, 2013	Doku	Progresyon	miR-19a, miR-374b
*Kristensen, 2014	Doku	Progresyon	miR-224, 452
*Wang, 2014	Doku/Serum	Progresyon	miR-19, miR-345, miR-519c-5p
*Dip, 2015	Doku	Progresyon	Let-7c
*Zhang, 2011	Serum	Progresyon	miR-21
*Yaman Agaoglu, 2011	Plazma	Progresyon	miR-21, miR-221
*Shen, 2012	Plazma	Progresyon	miR-20a, miR-21, miR-145, miR-221
*Watahiki, 2013	Plazma	Progresyon	miR-21, -126, -141, -151-3p, -152, -200c, -375, -423-3p
*Nguyen, 2013	Serum	Progresyon	miR-141, miR-375, miR-378, miR-409-3p
*Karatat, 2014	Doku	Progresyon	miR-1, miR-133b
*Hao, 2011	Doku	Tanı/Progresyon	miR-21
*Mihelich, 2011	Doku	Tanı/Progresyon	miR-96, miR-182, miR-183
*Bryant 2012	Serum/İdrar	Tanı/Progresyon	miR-181a-2, miR-625, miR-107, miR-574-3p, miR-20a, miR-23a, miR-624
*Mavridis, 2013	Doku	Tanı/Progresyon	miR-224
*Larne, 2013	Doku	Tanı/Progresyon	miR-96-5p, miR-183-5p, miR-145-5p, miR-221-5p
*Walter, 2013	Doku	Tanı/Progresyon	Ekspresyonu artan: miR-122, miR-335, miR-184, miR-193, miR-34, miR-138, Ekspresyonu azalan: miR-373, -9, -198, -144 -215, -96, -222, -148, -92, -27, -125, -126, -27
*Casanova-Salas, 2014	Doku/Serum	Tanı/Progresyon	miR-187, miR-182
*Mihelich, 2015	Serum	Tanı/Progresyon	let-7a, -24, -26b, -30c, -93, -100, -103, -106a, -107, -130b, -146a, -223, -451, -874,
*Kristensen, 2016	Doku	Tanı/Progresyon	miR185-5p, miR-221-3p, miR-326
*He, 2013	Doku	Tedaviye Yanıt	miR-23b, miR-220, miR-221, miR-222, miR-205
*Lichner, 2013	Doku	Tedaviye Yanıt	miR-152
*Gonzales, 2011	Plazma	Tedaviye Yanıt	miR-141
*Cheng, 2013	Serum	Tedaviye Yanıt	miR-210
*Someya, 2015	Kan	Tedaviye Yanıt	miR-99a

riler prognostik ve terapötik olarak miR-128 önemli bir belirteç olabileceğini göstermektedir (51).

Ma ve ark. tarafından androjen bağımlı ve androjen bağımsız hücre kültürleri üzerinde yapılan çalışmalarda, miR-222, miR-331, miR-455, miR-520h, miR-542-5p, miR-569, miR-579, miR-616, miR-671, ve miR-801 düzeylerinin arttığı, buna karşılık miR-135a, miR181c, miR-365, miR-374 ve miR-587 düzeylerinin ise azaldığı gösterilmiştir. Özellikle miR-616 düzeylerinin, androjen bağımsız tümör dokularında androjen bağımlı tümör örneklerine göre daha fazla eksprese olduğu ve düzeylerinin ileri evre PCa ile korele olduğu izlenmiştir. miR-616, TFPI-2 (tissue factor pathway inhibitor) ekspresyonunu azaltarak PCa'da androjenden bağımsız büyümeyi indüklemektedir. miR-616 ekspresyonu PCa'da azalmakta ve bu da tedavi direnci ile hastalık progresyonuna katkı sağlamaktadır (52).

Xq28 lokusundaki GABRE genindeki intronik iki mikro RNA'nın (miR-224 ve miR-452) PCa'da down regülasyona uğradığı gösterilmiş. Bu gen GABA-A (gamma-amino butyric acid) reseptörlerini kodlamakta ve bazı kanserlerde GABA sinyal yolunun hücre migrasyonuna etki etmektedir. PCA'da da tümör baskılayıcı özellikteki miR-224 ve miR-452 ekspresyonunun azalmasının radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens için prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir (53).

miR-615, miR-4316 ve herpes virüs miRNA (hsv1-miR-H18, hsv2-miR-H9-5p)'lar gibi miRNA'ların idrar örneğinde arttığı ve tanısal biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (54). Tümör baskılayıcı özellikteki miR-187'nin PCa tümör hücrelerinde azaldığı gösterilmiştir. miR-187 ekspresyonun artması ile 3'UTR ALDH1A3 mRNA (aldehide dehydrogenase 1A3) aktivitesinin azaldığı, PCa dokularında ALDH1A3 protein ekspresyonunun miR-187 ile korele şekilde anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu korelasyon Gleason skoru ile ilişkili olarak bulunmuş ve üriner ALDH1A3 ekspresyonunun PCa için pozitif biyopsi düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür (55). Yine araştırmacılar prostat tümörü örneklerinde miR-187, 224, 34a, 221 ve 34c

düzeylerinin azaldığını ve miR-182'nin ise arttığını göstermişlerdir. miR-187 düzeyleri progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Üriner miR-187 düzeylerinin, progresyon riski taşıyan hastaların tanımlanmasında ve tanısal öngörmede kuvvetli bir biyobelirteç olduğu ortaya çıkmıştır (56).

X kromozomu üzerinde yer alan miR-888 ekspresyonunun ileri evre PCa hücre kültür ve EPS-idrar (Expressed Prostatic Secretions- post-DRE idrar) örneklerinde artmış olduğu bulunmuştur. Ekspresyonu ileri evre prostat kanseri ile koreledir ve PCa progresyonu öngörmede önem kazanmaktadır (58).

Sonuç

PCa halen daha erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ön sıralarda yer almaktadır. Prostat kanseri tedavisindeki değişimlere ilaveten prognoz, tedaviye yanıt ve tanıda yardımcı olabilecek prostata spesifik yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Mikro RNA'lar, gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel olarak düzenleyen protein kodlamayan küçük RNA parçalarıdır. Birçok geni etkileyebilmeleri onları PCa için tanı, tedavi ve progresyonu öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olarak öne sürmektedir. PCa, doku idrar ve serum örneklerinde tanımlanmış potansiyel terapötik, tanısal veya prognostik birçok miRNA literatürde gösterilmiştir. Ancak miRNA'ların ekspresyonları, düzenlenmeleri, hedef genler ve etki mekanizmaları halen daha araştırılması gereken konular arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. Lancet 2003; 361: 859-64.
2. https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser_db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf
3. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardio PT, Flanigan RC et al. Comparison of DigitalRectalExaminationand Serum ProstateSpecificAntigen in theEarlyDetection of ProstateCancer: Results of a MulticenterClinical Trial of 6,630 Men. J Urol, 1994;151(5):1283-90.
4. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. Theprostatespecificantigen in the United States is overforprostatecancer: whathappened in thelast 20 years? J Urol, 2004; 172:1297-1301.

5. Flella X, Foj L. miRNAs as novel biomarkers in the management of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(5): 715–736.
6. Rigoutsos I. New tricks for animal microRNAs: targeting of amino acid coding regions at conserved and nonconserved sites. *Cancer Res.* 2009;69(8):3245–8.
7. Borchert G, Lanier W, Davidson B. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. *Nat Struct Mol Biol* 2006; 13: 1097–1101.
8. AE Erson, EM Petty. MicroRNAs in development and disease. *Clin Genet* 2008; 74: 296–306.
9. Kumar B, Lupold SE. MicroRNA expression and function in prostate cancer: a review of current knowledge and opportunities for discovery. *Asian Journal of Andrology* (2016) 18, 559–567
10. Shukla KK, Misra S, Pareek P, Mishra V, Singhal B, Sharma P. Recent scenario of microRNA as diagnostic and prognostic biomarkers of prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (2016).
11. Schaefer A, Jung M, Kristiansen G, Lein M, Schrader M, Miller K, Stephan C, Jung K. MicroRNAs and cancer: current state and future perspectives in urologic oncology. *Urol Oncol.* 2010;28(1):4–13.
12. Luu HN, Lin HY, Sørensen KD, Ogunwobi OO, Kumar N, Chornokur G et al. miRNAs associated with prostate cancer risk and progression. *BMC Urology* (2017) 17:18.
13. Dehm SM, Tindall DJ. Androgen receptor structural and functional elements: role and regulation in prostate cancer. *Mol Endocrinol.* 2007; 21:2855–2863
14. Kroiss A, Vincent S, Decaussin-Petrucci M, Meugnier E, Viallet J, Ruffion A et al. Androgen-regulated microRNA-135a decreases prostate cancer cell migration and invasion through downregulating ROCK1 and ROCK2. *Oncogene* 34: 2846–2855.
15. Jalava SE, Urbanucci A, Latonen L, Waltering KK, Sahu B, Jänne OA, et al. Androgen-regulated miR-32 targets BTG2 and is overexpressed in castration-resistant prostate cancer. *Oncogene* 31 4460–4471.
16. Fujita Y, Kojima K, Ohhashi R, Hamada N, Nozawa Y, Kitamoto A et al. MiR-148 attenuates paclitaxel resistance of hormone refractory, drug-resistant prostate cancer PC3 cells by regulating MSK1 expression. *J Biol Chem* 2010;285: 19076–19084.
17. Shi XB, Xue L, Yang J, Ma AH, Zhao J, Xu M, et al. An androgen-regulated miRNA suppresses Bak1 expression and induces androgen-dependent growth of prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(50):19983–19988.
18. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(30):10513–10518.
19. Fletcher CE, Dart DA, Sita-Lumsden A, Cheng H, Rennie PS, Bevan CL. Androgen regulated processing of the oncomir MiR-27a, which targets Prohibitin in prostate cancer. *Hum Mol Genet* 2012; 21 (14):3112–3127.
20. Gao W, Hong Z, Huang H, Zhu A, Lin S, Cheng C et al. miR27a in serum acts as biomarker for prostate cancer detection and promotes cell proliferation by targeting Sprouty2. *Oncol Lett* 2018;16: 5291–5298.
21. Huang S, Wa Q, Pan J, Peng X, Ren D, Huang Y et al. Downregulation of miR-141-3p promotes bone metastasis via activating NF-κB signaling in prostate cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36:173.
22. Liu C, Liu R, Zhang D, Deng Q, Liu B, Chao HP et al. MicroRNA-141 suppresses prostate cancer stem cell and metastasis by targeting a cohort of pro-metastasis genes. *Nature* 2017. DOI: 10.1038/ncomms14270
23. Porzycki P, Ciszkowicz E, Semik M, Tyrka M. Combination of three miRNA (miR-141, miR-21, and miR-375) as potential diagnostic tool for prostate cancer recognition. *Int Urol Nephrol* 2018; 50:1619–1626.
24. Yang Y, Guo JX, Shao ZO. miR-21 target and inhibits tumor suppressor gene PTEN to promote prostate cancer cell proliferation and invasion: An experimental study. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2017; 10(1): 87–91.
25. Ribas J, Ni X, Haffner M, Wentzel EA, Salmasi AH, Chowdhury WH, Kudrolli TA et al. miR-21: An Androgen Receptor–Regulated MicroRNA that Promotes Hormone-Dependent and Hormone-Independent Prostate Cancer Growth. *Cancer Res* 2009; 69: (18):7165–7170.
26. Melbø-Jørgensen C, Ness N, Andersen S, Valkov A, Dønnem T, Al-Saad S, et al. Stromal Expression of MiR-21 Predicts Biochemical Failure in Prostate Cancer Patients with Gleason Score 6. *PLoS ONE* 9(11): e113039.
27. Massillo C, Dalton GN, Farré PL, De Luca P, De Siervi A. Implications of microRNA dysregulation in the development of prostate cancer. *Reproduction* 2017;154:R81–R97.
28. Garofalo M, Quintavalle C, Romano G, Croce CM, Condorelli G. miR221/222 in Cancer: Their Role in Tumor Progression and Response to Therapy. *Curr Mol Med.* 2012 January ; 12(1): 27–33.
29. Gui B, Hsieh CL, Kantoff PW, Kibel AS, Jia L. Androgen receptor-mediated downregulation of microRNA-221 and -222 in castration resistant prostate cancer. *PLoS ONE* 12 (9): e0184166.
30. Song J, Ouyang Y, Che J, Li X, Zhao Y, Yang K et al. Potential Value of miR-221/222 as Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Biomarkers for Diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8 (56).
31. Yang X, Yang Y, Gan R, Zhao L, Li W, Zhou H et al. Down-Regulation of miR-221 and miR-222 Restrain Prostate Cancer Cell Proliferation and Migration That Is Partly Mediated by Activation of SIRT1. *PLoS ONE* 9(6): e98833.
32. Sun D, Lee YS, Malhotra A, Kim HK, Matecic M, Evans C et al. miR-99 family of microRNA suppresses the expression of prostate specific antigen and prostate cancer cell proliferation. *Cancer Res.* 2011 February 15; 71(4): 1313–1324.
33. Ostadrahimi S, Fayaz S, Parvizhamidi M, Abedi-Valugerdi M, Hassan M, Kadivar M et al. Downregulation of miR12665P, miR1855P and miR30c2 in prostatic cancer tissue and cell lines. *Oncol Lett* 2018; 15: 8157–8164.
34. Jiang CY, Ruan Y, Wang XH, Zhao W, Jiang O, Jing YF et al. MiR-185 attenuates androgen receptor function in prostate cancer indirectly by targeting bromodomain containing 8 isoform 2, an androgen receptor co-activator. *Mol Cell Endocrinol.* 2016; 427: 13–20.
35. Lin PC, Chiu YL, Banerjee S, Park K, Mosquera JM, Giannopoulos E et al. Epigenetic repression of miR-31 disrupts androgen receptor homeostasis and contributes to prostate cancer progression. *Cancer Res.* 2013 February 1; 73(3): 1232–1244.
36. Bhatnagar N, Li X, Padi SKR, Zhang Q, Tang M, Guo B. Downregulation of miR-205 and miR-31 confers resistance to chemotherapy-induced apoptosis in prostate cancer cells. *Cell Death and Disease* (2010) 1, e105. <https://doi.org/10.1038/cddis.2010.85>
37. Wang N, Li Q, Feng NH, Cheng G, Guan ZL, Wang Y et al. miR-205 is frequently downregulated in prostate cancer and acts as a tumor suppressor by inhibiting tumor growth. *Asian J Androl* 2013;15:735–741.
38. Hagman Z, Haflidado BS, Ceder JA, Larne O, Bjartella, Lilja H et al. miR-205 negatively regulates the androgen receptor and is associated with adverse outcome of prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2013;108:1668–1676.

39. Wagner S, Ngezahayo A, Escobar HM, Nolte I. Role of miRNA-Let-7 and Its Major Targets in Prostate Cancer. *BioMedRes. Int.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/376326>
40. Nadiminty N, Tummala R, Lou W, Zhu Y, Shi XB, Zou JX et al. MicroRNA let-7c Is Downregulated in Prostate Cancer and Suppresses Prostate Cancer Growth. *PLoS ONE* 2012; 7(3): e32832. doi:10.1371/journal.pone.0032832
41. Schubert M, Spahn M, Kneitz S, Scholz CJ, Joniau S, Stroebel P et al. Distinct microRNA expression profile in prostate cancer patients with early clinical failure and the impact of let-7 as prognostic marker in high-risk prostate cancer. *PLoS ONE* 2013; 8 (6): e65064. doi:10.1371/journal.pone.0065064
42. Sikand K, Slaibi JE, Singh R, Slane SD, Shukla GC. miR 488* inhibits androgen receptor expression in prostate carcinoma cells. *Int J Cancer.* 2011; 129(4). doi:10.1002/ijc.25753.
43. Wu Z, Huang W, Chen B, Bai BP, Wang XG, Xing JC. Up-regulation of miR-124 inhibits invasion and proliferation of prostate cancer cells through mediating JAK-STAT3 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(10):2338-2345.
44. Shi XB, Xue L, Ma AH, Tepper CG, Gandour-Edwards R, Kung HJ et al. Tumor suppressive miR-124 targets androgen receptor and inhibits proliferation of prostate cancer cells. *Oncogene.* 2013; 32(35): 4130-4138.
45. Shi XB, Ma AH, Xue L, Li M, Nguyen HG, Yang JC et al. miR-124 and androgen receptor signaling inhibitors repress prostate cancer growth by downregulating androgen receptors splice variants, EZH2 and Src. *Cancer Res.* 2015; 75(24): 5309-5317.
46. Zhou P, Ma L, Zhou J, Jiang M, Rao E, Zh Y et al. miR-17-92 plays an oncogenic role and conveys chemoresistance to cisplatin in human prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2016; 48: 1737-1748.
47. Feng S, Qian X, Li H, Zhang X. Combinations of elevated tissue miRNA1792 cluster expression and serum prostate specific antigen as potential diagnostic biomarkers for prostate cancer. *Oncol Lett.* 2017;14: 6943-6949.
48. Tian L, Fang YX, Xue JL, Chen JZ. Four MicroRNAs Promote Prostate Cell Proliferation with Regulation of PTEN and Its Downstream Signals In Vitro. *PLoS ONE* 8(9): e75885.
49. Li SM, Wu HL, Yu X, Tang K, Wang SG, Ye ZQ et al. The putative tumour suppressor miR-1-3p modulates prostate cancer cell aggressiveness by repressing E2F5 and PFTK1. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;7:219.
50. Hudson RS, Yi M, Esposito D, Glynn SA, Starks AM, Yang Y et al. MicroRNA-106b-25 cluster expression is associated with early disease recurrence and targets caspase-7 and focal adhesion in human prostate cancer. *Oncogene.* 2013;32(35):4139-47.
51. Sun X, Li Y, Yu J, Pe H, Luo P, Zhang J. miR-128 modulates chemosensitivity and invasion of prostate cancer cells through targeting ZEB1. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(5): 474-482.
52. Ma S, Chan YP, Kwan PS, et al. MicroRNA-616 induces androgen independent growth of prostate cancer cells by suppressing expression of tissue factor pathway inhibitor TFPI-2. *Cancer Res* 2011;71: 583-92.
53. Kristensen H, Haldrup C, Strand S, Mundbjerg K, Mortensen MM, Thorsen K et al. Hypermethylation of the GABRE ~ miR-452 ~ miR-224 promoter in prostate cancer predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res.* 2014;20(8):2169-81.
54. Balacescu O, Petrut B, Tudoran O, Feflea D, Balacescu L, Anghel A et al. Urinary microRNAs for prostate cancer diagnosis, prognosis and treatment response: are we there yet? *Wires RNA* 2017;8: e1438.
55. Casanova-Salas I, Masiá E, Armiñán A, Calatrava A, Mancarella C, Rubio-Briones J et al. MiR-187 Targets the Androgen-Regulated Gene ALDH1A3 in Prostate Cancer. *PLoS ONE* 10 (5): e0125576. doi:10.1371/journal.pone.0125576
56. Casanova-Salas I, Rubio-Briones J, Calatrava A, Mancarella C, Masiá E, Casanova J et al. Identification of miR-187 and miR-182 as Biomarkers of Early Diagnosis and Prognosis in Patients with Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy. *JUrol* 2014;192(1): 252-259.
57. Hasegawa T, Glavich, GJ, Pahuski M, Short A, Semmes OJ, Yang L, Characterization and Evidence of the miR-888 Cluster as a Novel Cancer Network in Prostate. *Mol Cancer Res.* 2018; 16(4): 669-681.
58. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and the irregularity. *Nature Cell Biology* 2009; 11:228-234.

MR Ultrasonografi Kılavuzluğunda Füzyon Biyopsi: Adım Adım Teknik

Şevket Tolga Tombul, Abdullah Demirtaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D. Kayseri

Hodge ve arkadaşlarının 1989 yılında transrektal ultrason eşliğinde 6 odak prostat biyopsisini (TRUS-PB) tanımlamasından sonra günümüzde kabul gören klinik pratik prostatın taban, orta ve apikal bölgelerinden medial ve lateral olmak üzere 12 kor rastgele biyopsi alınmasıydı. Ancak bu biyopsi stratejisinin bazı eksiklikleri mevcuttu. Gri skala ultrasonda kanser lezyonlarının belirgin bir görünümü yoktu. Körlemesine alınan prostat biyopsileri ile tanı konan kanserlerin hepsinin tedavi edilmesi gereken kanserler olmadığı görüldü. Aynı zamanda klinik kanser şüphesi devam eden ancak birinci biyopsisi benign gelen hastalara eklenen transizyonel bölge odakları ile alınan ikincil, üçüncül ve hatta kırk elli odağa kadar çıkan saturasyon biyopsilerinin yapılması gündeme geldi. Ancak hiçbir yaklaşım sistematik prostat biyopsisinin tanı koyma gücünde istenilen düzeyde iyileşme sağlayamadı. Ek olarak artan kor ve biyopsi sayısı da beraberinde artan komplikasyon oranı ve ekonomik yükü getirdi (1-7).

2000' li yıllara gelindiğinde prostata yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MR) yöntemlerinde önemli gelişmeler yaşandı. MR protokollerinde yapılan düzenlemeler ile multiparametrik prostat

MR (MPMR) tanımlandı. TRUS ile kıyaslandığında MPMR daha iyi bir çözünürlüğe dolayısı ile anatomik yapıları daha net gösterebilme özelliğine sahipti. Ayrıca fonksiyonel değerlendirme özelliği ile de tümör agresifliği üzerine değerlendirme yapılabilmesine olanak sağlamaktaydı (8-11). Başlangıçta yüksek manyetik güce sahip (3 Tesla) MR cihazları ile yapılması önerilmekteyken günümüzde 1,5 Tesla cihazlar ile de uygun protokollerde çekilebilmektedir. Ayrıca MR'da yaşanan gelişmeler günlük pratiğimize MR ile tanımlanan lezyonların skorlama sistemini sokmuştur. En önemlisi MR'da tariflenen lezyonların örneklenmesine yönelik yeni teknikler tanımlanmıştı. MR kılavuzluğunda prostat biyopsisi alınması günümüz üroonkoloji pratiğinde her geçen gün yerini sağlamlaştırmaktadır. MR kılavuzluğunda biyopsiler MR ile eş zamanlı (in-bore), yazılım destekli MR-ultrason füzyon platformları (MR-US-FB) ve kognitif olarak tanımlanmıştır. In-bore biyopsiler uygulamada getirdiği teknik zorluklar ve maliyet yükleri nedeni ile ancak belli merkezlerde uygulanabilmektedir. Aynı zamanda in-bore prostat biyopsisi tek başına ürologlar tarafından genellikle alınamamaktadır ve radyolog gereksinimi doğurmaktadır. Ayrıca MR eşliğinde alınan in-bore biyopsilerde sadece tespit

edilen lezyonlar örneklendiği için biyopsi sayısı diğer tekniklere göre oldukça azdır. Hasta pozisyonu, işlemin genellikle anestezi gerektirmesi ve uzun işlem süresi de bu yöntemin hasta için dezavantajları olarak sıralanabilir. Kognitif biyopsiler ise biyopsi yapan kliniğin 3 boyutlu algılama gücü ile kısıtlılık göstermektedir. Diğer bir biyopsi yöntemi olan MR-US füzyon sistemleri ise MR'ın klinik önemli kanseri gösterebilme özelliği ile komplike prob izleme sistemlerini birleştirir. Böylelikle prostat biyopsi tekniği ve sonuçlarının iyileştirilmesi amaçlanır. MR-US füzyon tekniği ayaktan hastalara poliklinik şartlarında uygulanabilir olması ve hastayı takip edip biyopsi endikasyonunu koyan klinisyen tarafından yapılabilir olması avantajlarına sahiptir. (12, 13) Her üç teknikte yapılan MR hedefli biyopsilerin ortak özelliği klinik önemli kanser tanısını artırırken klinik önemsiz kanser tanısını azaltmasıdır. (14, 15)

Bu bölümde MR-US füzyon sistemleri ile yapılan prostat biyopsi tekniği gözden geçirilecektir.

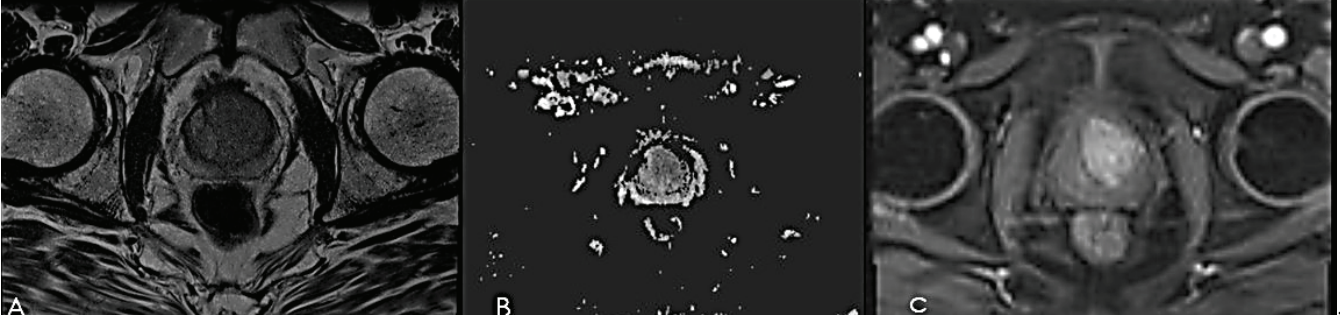
A. Hasta Seçimi ve Hazırlığı:

MR hedefli biyopsilerin günümüzde kabul gören temel endikasyonu, birinci biyopsileri negatif gelmiş ancak PSA yüksekliği veya şüpheli rektal muayene bulgusu nedeniyle kanser şüphesinin devam etmesidir. Ancak güncel literatürde MPRM'ın negatif öngörü gücünün yüksek olması biyopsi naif hastalarda da kullanımının mümkün olabileceğine işaret etmektedir. Avrupa Üroloji Birliği endikasyon konusunda daha konservatif davranırsa da Amerikan Üroloji Birliği kılavuzları daha esnek davranmaktadır. Özellikle de aktif izlemdeki hastalardaki takiplerde mutlaka MPMR çekilmesi ve doğrulama biyopsisinin mutlaka MR hedefli olması gerektiği vurgulanmaktadır. Aynı zamanda lokal tedaviler (Kriyo, HIFU veya radyoterapi) sonrası nüks şüphesi olduğunda yine MPMR çekilmesi üzerinde durulan diğer bir hasta grubudur (16-19).

Prostat biyopsisi endikasyon konulduktan sonra hasta MPMR için radyoloji bölümüne ayrıntılı bir istek formu ile gönderilir. Bu istek formunda belirtilmesi gereken durumlar; tuşe bulguları, önceki

biyopsi sonuçları (atipik küçük asiner proliferasyon veya yüksek dereceli prostatik intraepitelial hiperplazi alanları gibi) ve hastanın varsa önemli klinik özellikleri olarak sıralanabilir. Radyolog tarafından hastanın MPMR açısından değerlendirilmesi sonrasında çekim yapılır. MPMR istemi ve raporlanması sırasında radyoloji hekimi ile tam bir iş birliğinin sağlanması önemlidir. MR raporlanması sırasında takip edilecek PIRADS versiyon 2'ye biyopsi işlemini yapacak ürologların aşına olması önemlidir. (12) Uygun şartlarda biyopsi öncesi radyolog ve üroloğun birlikte hasta sonuçlarını değerlendirmesi önem taşır. Bu şekilde yapılacak klinik değerlendirmeler hem üroloğun MPMR tecrübesini arttıracak hem de lezyonun yeri konusunda biyopsi öncesinde fikir sahibi olmasını sağlayacaktır. Aynı merkezde çekilen MPMR için uygun ortam sağlanırsa radyologlar tarafından lezyonun işaretlenmesi veya raporda lezyonun olduğu kesit belirtilmesi mümkün olabilmektedir. Ancak dış merkezlerden gelen MPMR değerlendirmesinde Üroloji hekimi kendi tecrübesi ile baş başa kalabilir. Bu durumlarda ürologlar olarak yeterli MPMR değerlendirme yetisini kazanmamız gerekmektedir. Gelen filmlerde mutlaka T2 ağırlıklı görüntüler, difüzyon görüntüleri ve dinamik kontrastlı görüntüler birlikte değerlendirilmeli ve lezyonun lokalizasyonu yapılmalıdır. Özellikle atipik lokalizasyonlu tümörler için (anterior yerleşimli) uyanık olunmalıdır (**Resim-1-2**).

MR-US füzyon prostat biyopsi işlemi öncesi standart biyopside uygulanan benzer işlem öncesi hazırlıklar uygulanır. Kullanılan antikoagulan ve antiagregan tedaviler uygun sürelerde kesilir. Antibiyotik profilaksisi de kliniğin direnç oranları gözetilerek uygun şekilde düzenlenir. Seftriakson, siprofloksasin veya fosfomisin ile kısa süreli profilaksi günümüzde önerilen yaklaşımdır. İşlem öncesi mutlaka temiz idrar kültürü görülmelidir. Biyopsi sonrası enfeksiyon hikayesi olan hastalarda rektal sürüntü sonrası biçimlendirilecek profilaksi akılcı bir uygulama olarak karşımıza çıkmaktadır. MR-US füzyon biyopsi öncesi bağırsak temizliği standart değildir (20, 21). İşlem için çoğunlukla lokal anestezi yeterli



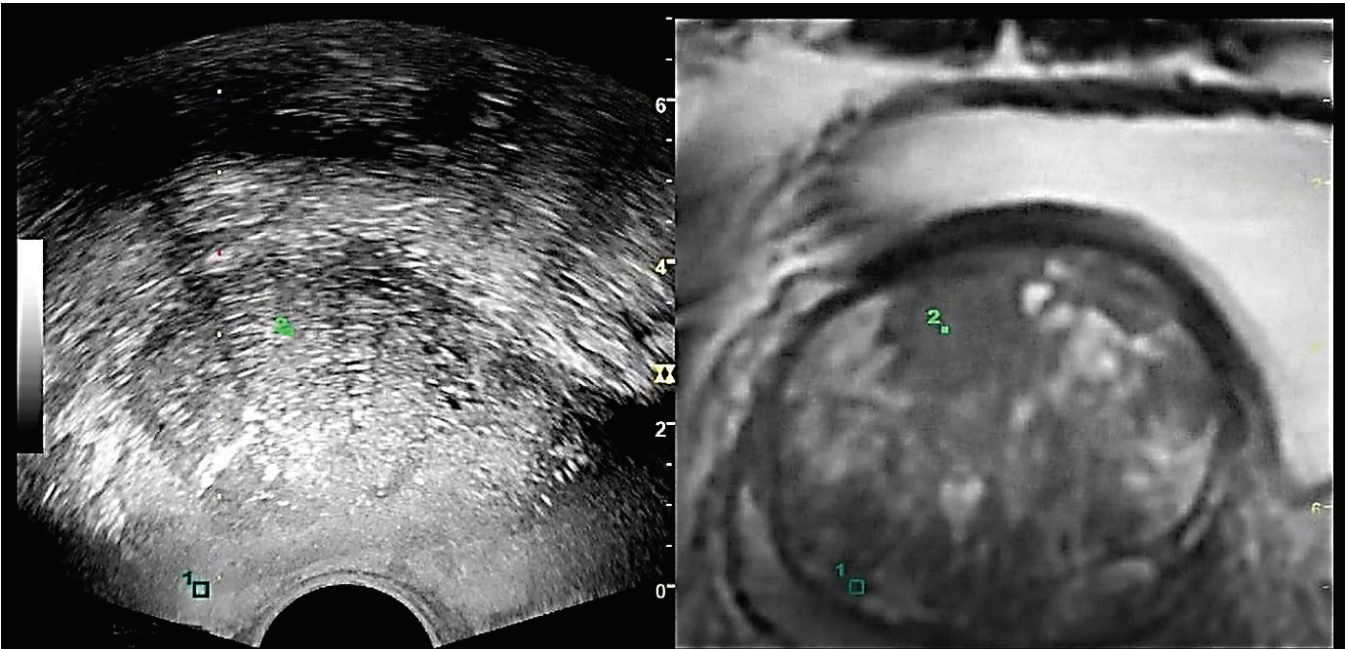
Resim 1. T2 (A), ADC (B) ve dinamik kontrastlı (C) görüntülerde sol santral zon tümörü (Dr. Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).

olurken, kullanılacak olan platforma, işlemi yapacak hekimin deneyimine ve hasta tercihinine bağlı olarak sedo-analjezi gerekebilir. Bazı platformlar ise sadece transperineal biyopsiye olanak verdiği için sedo-analjezi bir gereklilik olabilir. Hasta pozisyonu mevcut füzyon platformunun özelliğine bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle sol dekubit veya litotomi pozisyonu tercih edilmektedir.

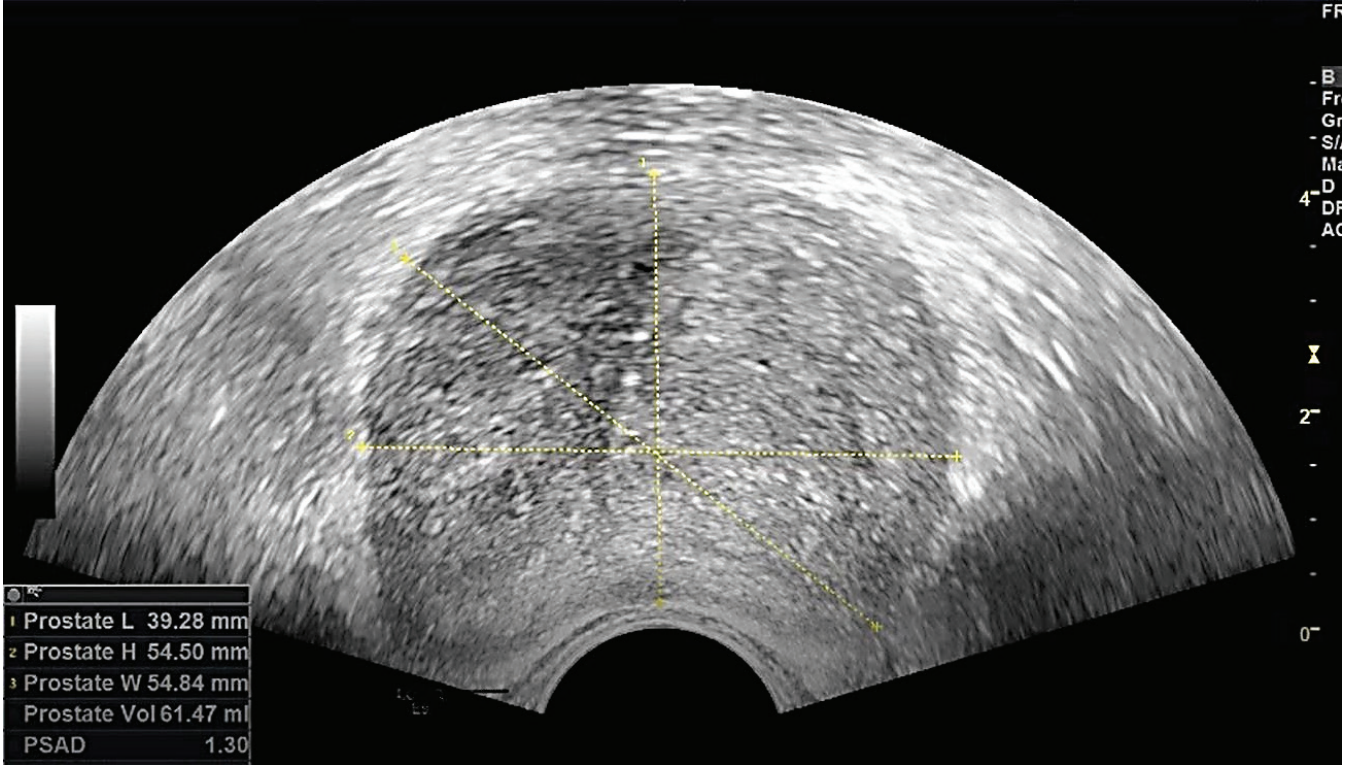
B. MR-US Füzyon Prostat Biyopsi İşlemi

Çok çeşitli füzyon platformları mevcuttur. Her bir platformun kendine özgü teknik özellikleri ve maliyeti vardır. Temin edilebilen platforma bağlı

olarak takip edilecek işlem basamakları farklılık gösterebilir. Ancak biyopsi işlemi temelde işlem 3 basamaktan oluşur. Prostatın segmentasyonu, MR ile US görüntülerinin eşleştirilmesi ve hedef lezyonların işaretlenmesi. MR ve US'daki prostat görüntülerinin eşleştirilmesine göre platformlar elastik ve rijid kayıt yapan cihazlar olarak ikiye ayrılır. Elastik kayıt yapan cihazlarda hasta hareketine göre prostat eşleştirilmesi üzerinde gerekli düzeltmeler yapılabilirken rijid kayıt sistemine sahip cihazlarda bu özellik yoktur. Bu iki tip tekniğin işlem sırasında farklı özellikleri olsa da prostat kanseri tanıma oranı anlamında iki teknik arasında fark olmadığı gösterilmiştir (13, 22, 23). Bazı platformlar her iki kayıt yazılımına da



Resim 2. Prostat sağ anteriorunda yerleşimli MR hedefli lezyon (2 numaralı lezyon) (Logiq E9, GE Healthcare, ABD) (Dr. Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).

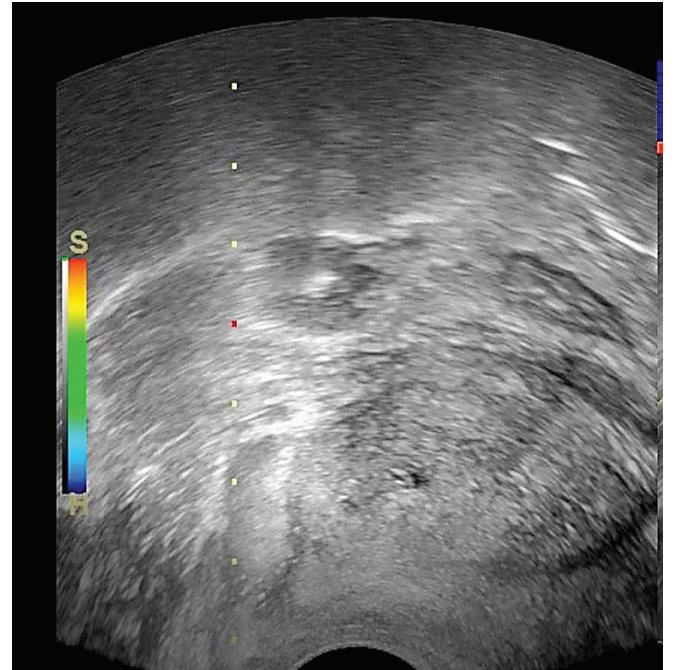


Resim 3. Total prostat volümü ölçümü (Logiq E9, GE Healthcare, ABD). (Dr. Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).

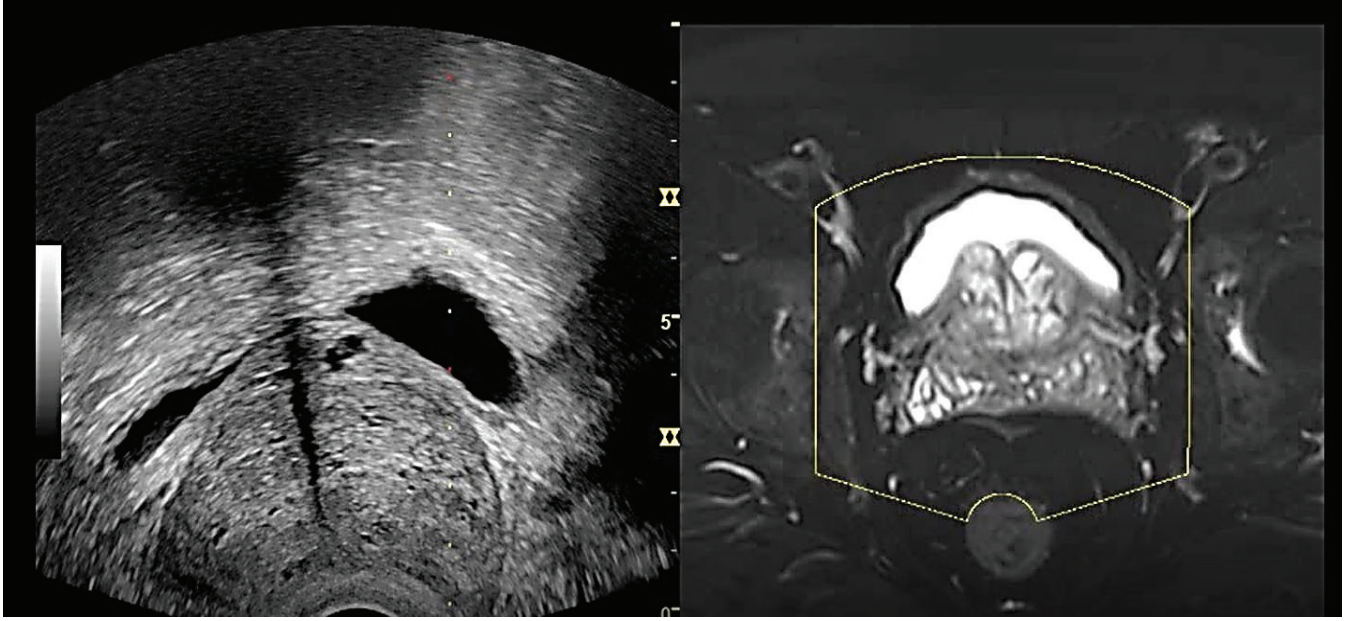
sahiptir. Çoğu füzyon platformu prob bazlı elektromanyetik izleme sistemi kullanır ve bunlarda prob hareketleri kullanıcıya bağımlıdır. Bazı platformlarda ise organ bazlı izleme sistemleri mevcuttur. Prob hareketleri robotik kollar ile kontrol edilmektedir. Bu sistemlerde kullanıcıya bağlı hedef sapmalarının minimize edildiği belirtilmektedir. Kullanılan platformun sahip olduğu yazılıma bağlı olarak prostat bezi, prostat bezi üzerindeki lezyon ve alınan biyopsinin hedeften geçip geçmeyeceği cihaz tarafından oluşturulan modelde görülür. Bu özelliğin olmadığı cihazlarda ise MR ile US' un gerçek zamanlı eş görüntüleri yan yana gösterilir. İşaretlenen hedef, iğne kılavuz çizgisine getirilerek biyopsi alınır.

Biyopsi işlemi öncelikle MR görüntülerinin kullanılacak olan füzyon platformuna aktarılması ile başlar. Bu işlem hastane içi ağı ile direk olarak radyoloji arşivinden çekilerek veya hastanın elindeki MR CD'lerinden platforma yüklenmesi ile yapılabilir. Yükleme sırasında seçilecek olan MR sekansı genellikle T2 aksiyel kesitlerdir. Ancak diğer kesitler ve di-füzyon ağırlıklı görüntüler de gereken durumlarda seçilebilir.

Uygun kesit seçildikten TRUS probu yerleştirilir. Öncelikle standart US yapılır. Kayıt amaçlı toplam hacim ve transizyonel zon hacimleri ölçülür (**Resim 3**). Ardından periprostatik blok yapılarak anal-



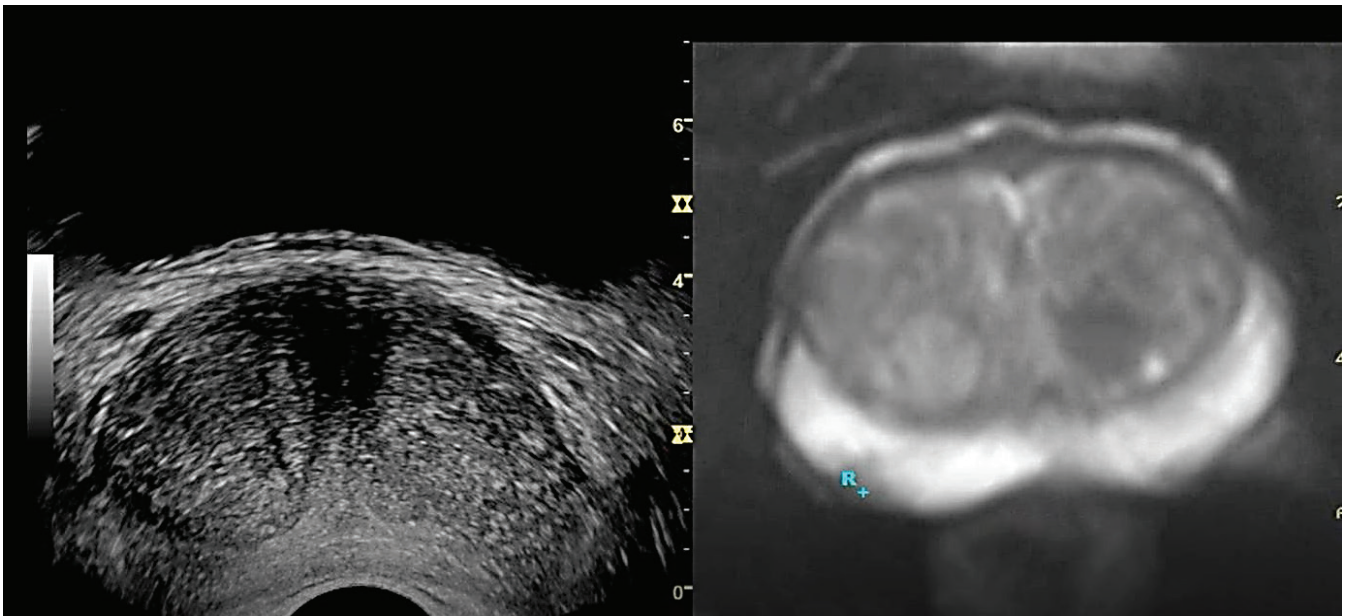
Resim 4. Periprostatik blok uygulama sonrası prostat lateralinde hiperekojen enjeksiyon bölgesi (Logiq E9, GE Healthcare, ABD). (Dr Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).



Resim 5. MR-US füzyon sırasında MR ile benzer mesane doluluğu sağlamak kayıt işleminin doğruluğu için önemlidir (Logiq E9, GE Healthcare, ABD). (Dr. Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).

jezi sağlanır (**Resim 4**). Rijit kayıt yapılan cihazlarda TRUS kesiti ile en uygun MR kesiti eşleştirilir. Bu alan anatomik olarak bazen belirgin bir utrikül kisti, median lob veya bulbokavernöz kaslar olabilir. Eşleştirmenin doğru olarak yapılabilmesi için MR'da mesane ne kadar dolu ise US sırasında da benzer dolulukta olmalıdır (**Resim 5-6**). Biz kliniğimizde MR ve US işlemlerini mümkün olduğun-

ca, işeme yoluyla mesanenin boşaltılması sonrası gerçekleştiriyoruz. Eşleştirmenin anatomik olarak uygun olduğu görüldükten sonra lezyonlar işaretlenir (**Resim 7-8-9**). Genel yaklaşım MR işaretli lezyonlardan önce biyopsi almaktır. MR'da tarfileninen PIRADS 3 ve üzeri lezyonlardan lezyon başına 2-4 adet 18G trucut iğne ile biyopsi alınması yeterlidir (**Resim 10-11**). Güncel literatürde standart



Resim 6. US ile MR segmentinin eşleştirilmesi (Logiq E9, GE Healthcare, ABD). (Dr Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).

biyopsi halen uygulamadaki yerini korumaktadır (19, 24). Bu nedenle hedefli biyopsiler alındıktan sonra standart 10-12 kor biyopsi alınarak işlem sonlandırılır (**Resim 12**). Bazı platformlarda çizilen prostat modeline göre standart biyopsi odaklarını işaretleyen yazılımlar mevcuttur. Yani hedefli biyopsiler alındıktan sonra cihazda standart biyopsi seçilerek alınması gereken yerler otomatik olarak model veya gerçek zamanlı US görüntüsü ile gösterilmektedir.

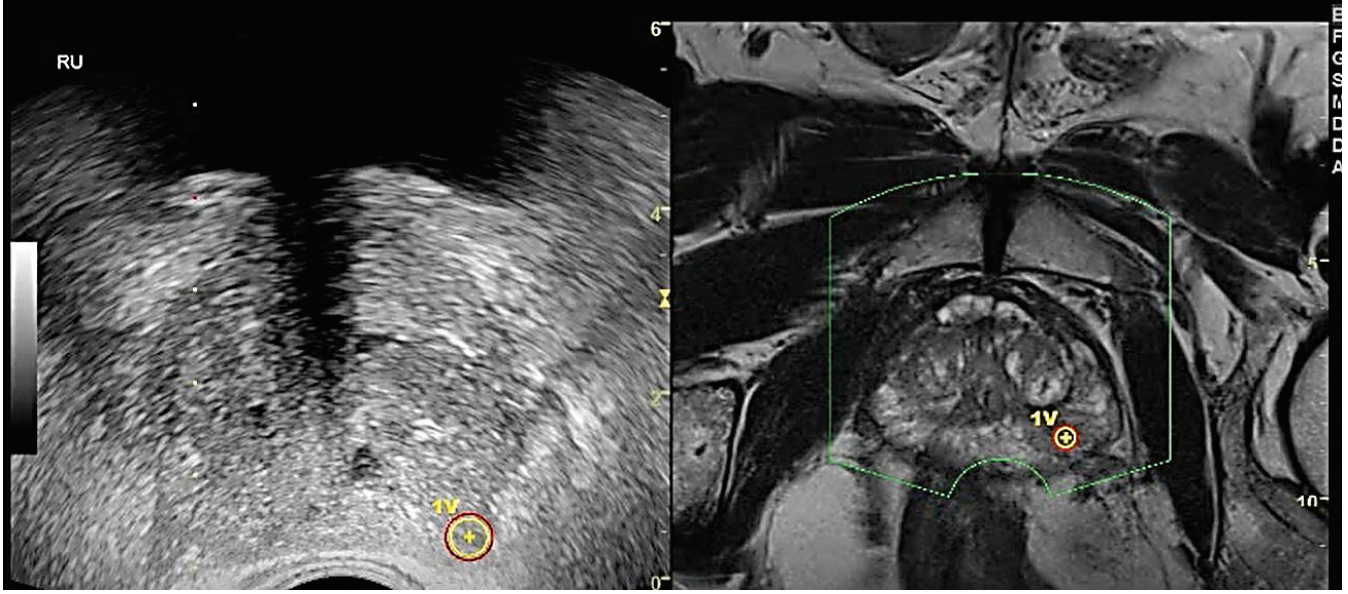
Elastik kayıt yapan sistemlerde ise MR görüntüsündeki belirgin anatomik noktalar (apeks, base, mid gibi) bölgeler işaretlenir. Aynı bölgeler US üzerinde işaretlenir. Takiben cihaz üzerinde füzyon seçeneği seçilerek bir model oluşturulur. Aynı MR görüntüleri üzerinden lezyon içeren kesitler tek tek işaretlenir. Cihaz model üzerine bu lezyonları yerleştirir. Model kullanan bazı platformlarda lezyonun

MR ve US eş zamanlı görüntüsü verilebildiği gibi bazılarında ise lezyon sadece model üzerinde gösterilebilmektedir (**Resim 13-14**).

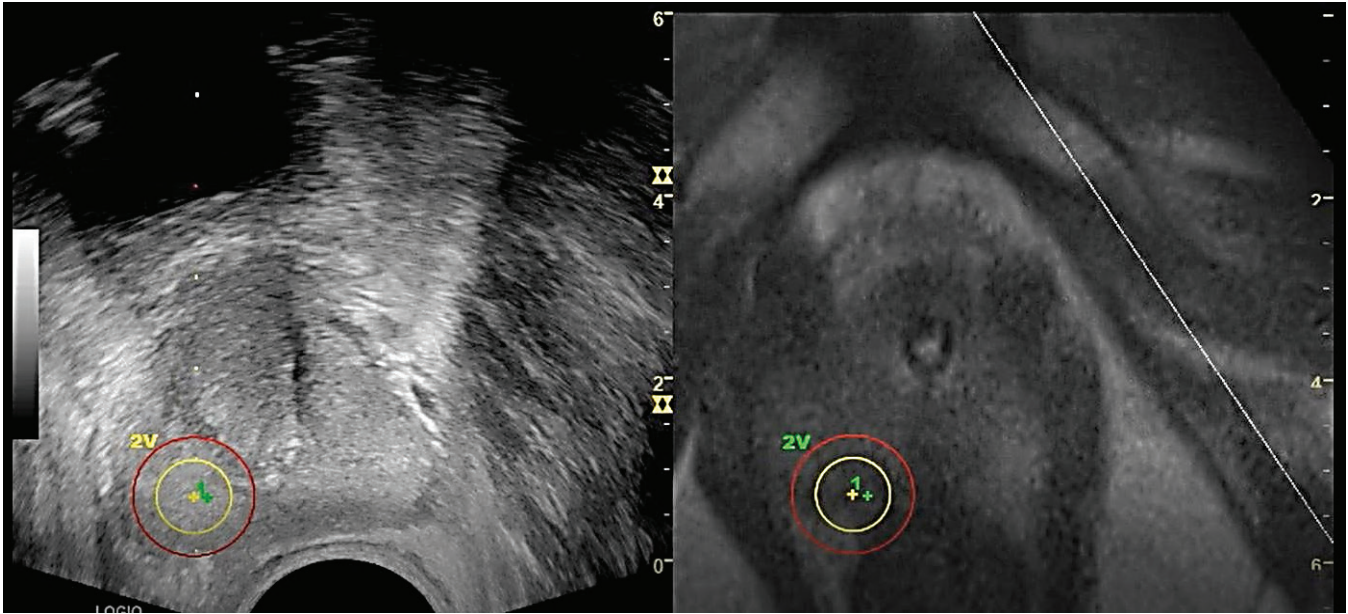
Sonuç olarak MPMR ve MR-US füzyon işlemleri belirli bir öğrenme eğrisi olan ve tecrübe isteyen klinik uygulamalardır. Hem MR raporlamada hem de füzyon biyopsi işleminde başlangıç safhasındaki hastalar zaman alabilmektedir. Çalışmalarda belirtilen pozitif biyopsi oranlarına bir anda ulaşmak mümkün olamayabilir. Gaziev ve arkadaşları, 340 hastalık serilerinde ilk 70 ve son 70 hastada hem MR hem de biyopside kanser yakalama oranlarını karşılaştırmışlardır. MR' da kanser yakalama %42' den %81' e, füzyon biyopside kanser yakalama oranı %27'den %63'e çıktığını göstermişlerdir (25). Bu nedenle ilk hastalarda hataya yer vermemek için sabırlı davranıp füzyon işlemini en doğru şekilde yapmak için çaba gösterilmelidir.



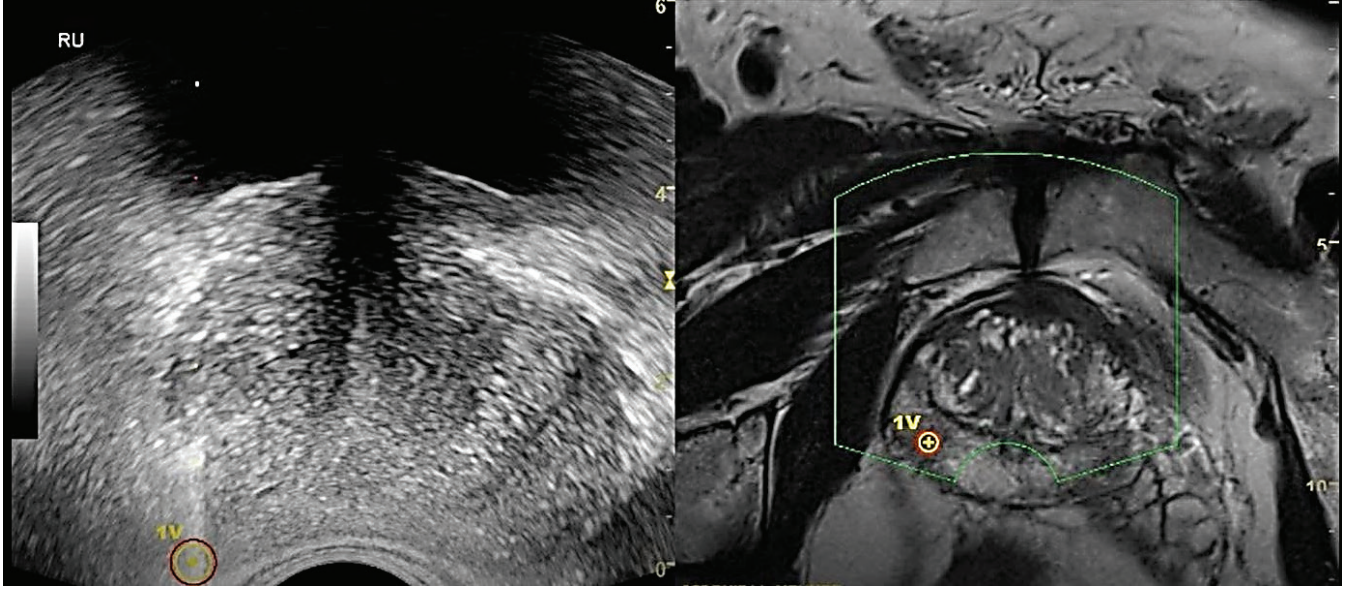
Resim 7. Lokal ileri prostat kanseri mesaneye invazyon gösteren tümör işaretlenmesi (Logiq E9, GE Healthcare, ABD). (Dr Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).



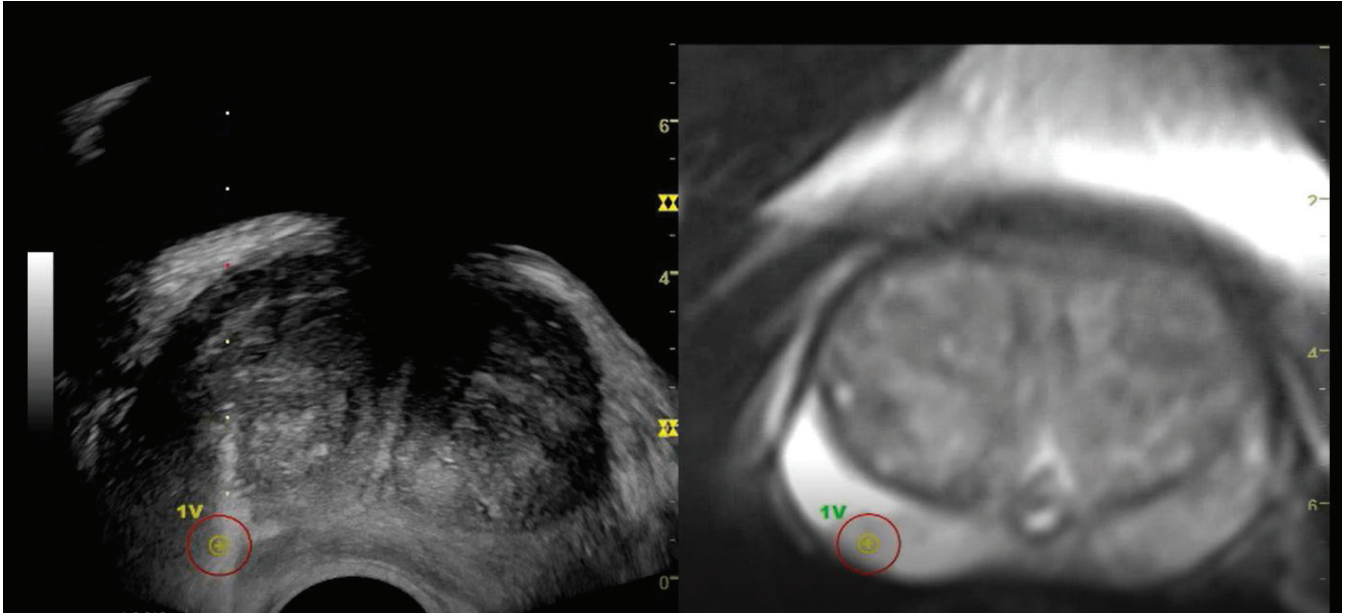
Resim 8. Sol mid posterolateralde PIRADS-4 lezyonun US de işaretlenmesi (Logiq E9, GE Healthcare, ABD). (Dr. Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).



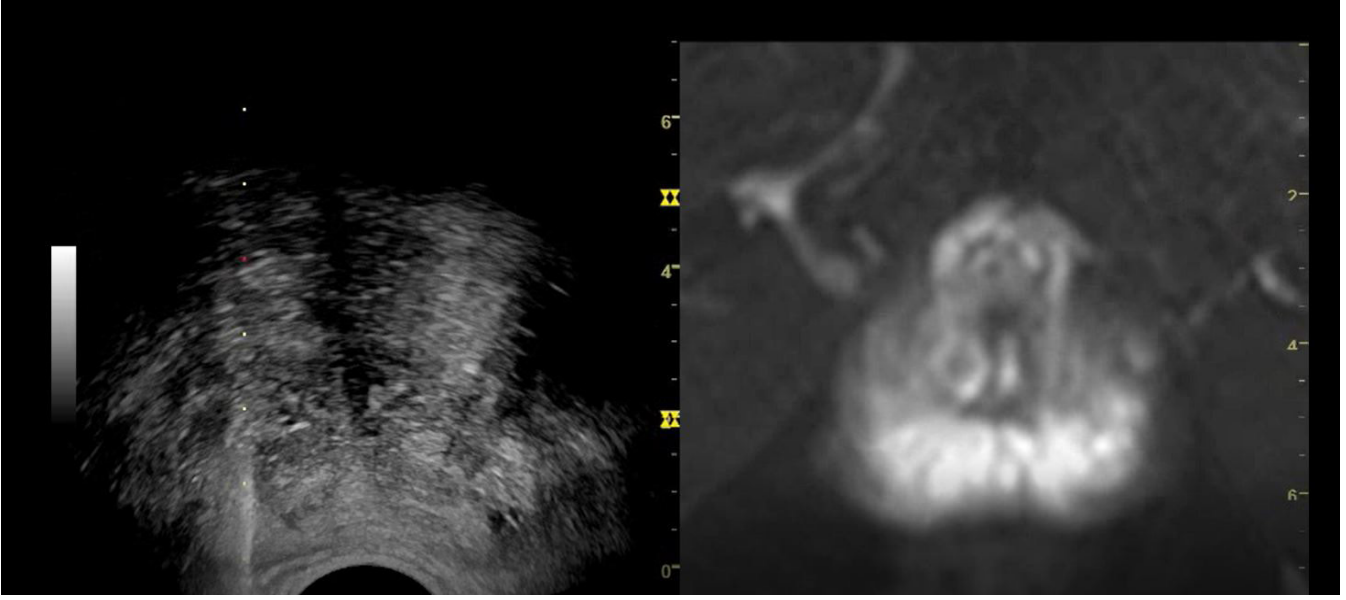
Resim 9. Sağ apeksi dolduran PIRADS 4 lezyon işaretlenmesi (Logiq E9, GE Healthcare, ABD). (Dr. Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).



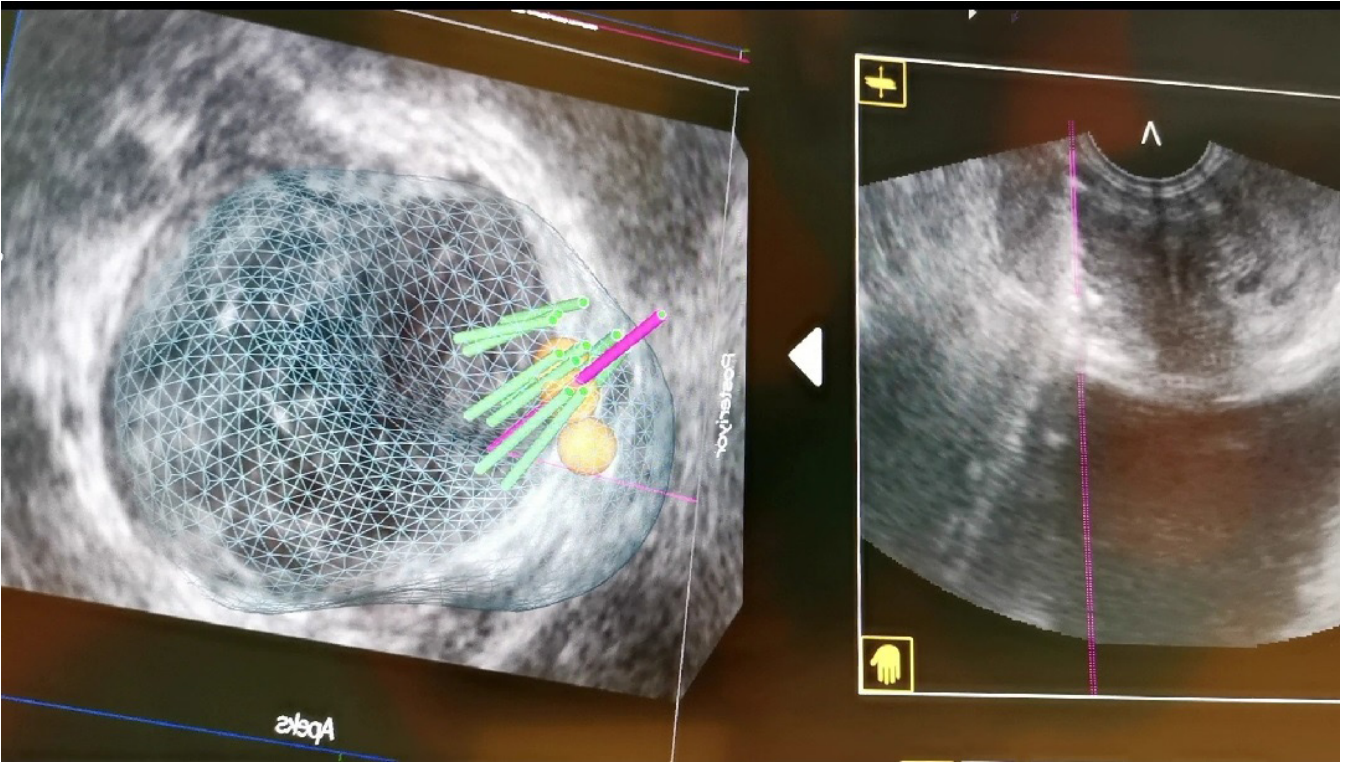
Resim 10. US'da işaretlenen lezyondan örnek alınması. İşaretlenen hedeften geçen hiperekojen iğne izlenmekte (Logiq E9, GE Healthcare, ABD). (Dr Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).



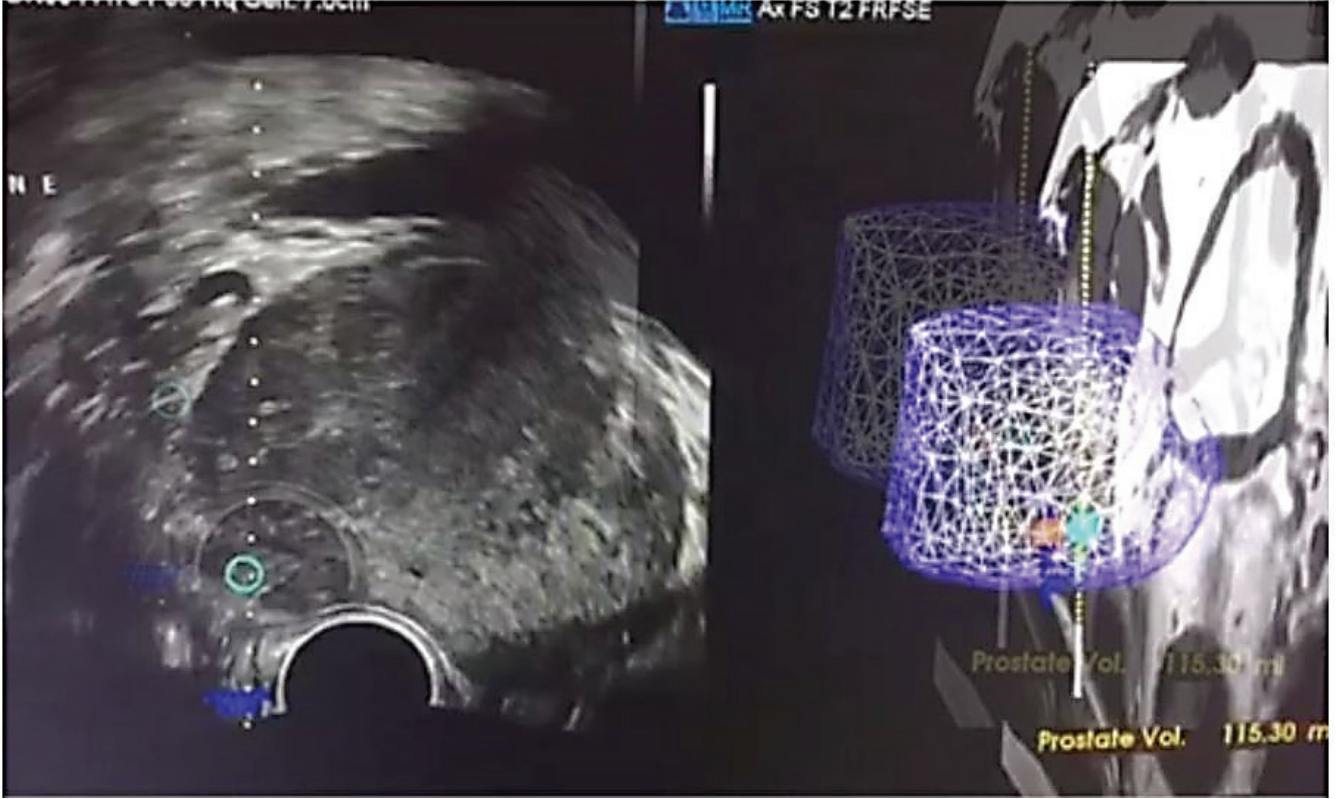
Resim 11. Sağ mid medialde PIRADS 4 lezyon US' da işaretlenerek örneklendi. İğne hiperekojen olarak izlenmekte (Logiq E9, GE Healthcare, ABD) (Dr. Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).



Resim 12. MR hedefli biyopsilerden sonra standart biyopsi alınır. Standart biyopsi odakları US ile füzyon edilmiş MR görüntüsünden konfirme edilebilir. (Logiq E9, GE Healthcare, ABD) (Dr. Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).



Resim 13. Elastik füzyon yapan platformun (Koelis, Grenoble, Fransa) oluşturduğu prostat-lezyon modeli ve bu modelde alınan biyopsiler (Dr. Abdullah Demirtaş kişisel arşivi).



Resim 14. Füzyon sırasında oluşturduğu modeli gerçek zamanlı US ile eşleştiren platform örneği (Samsung RX 85, Güney Kore). Lezyondan alınan biyopsiler görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Roehrborn CG, Pickens GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology*. 1996;47(3):347-52.
2. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *The Journal of urology*. 2001;166(5):1679-83.
3. Presti JC, Jr., O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *The Journal of urology*. 2003;169(1):125-9.
4. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstätter F, Klauser A, et al. Are Transition Zone Biopsies Still Necessary to Improve Prostate Cancer Detection? *European urology*. 2005;48(6):916-21.
5. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2010;183(3):963-8.
6. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *European urology*. 2007;52(5):1309-22.
7. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Andreini H, Taubenslag W, Curtis R, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2010;13(1):71-7.
8. Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology*. 2008;246(1):168-76.
9. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(6):1471-80.
10. Turkbey B, Pinto PA, Choyke PL. Imaging techniques for prostate cancer: implications for focal therapy. *Nature reviews Urology*. 2009;6(4):191-203.
11. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology*. 2011;258(2):488-95.
12. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European urology*. 2016;69(1):16-40.
13. Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, Oto A, Tempany CM, Turkbey B, et al. The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology*. 2017;285(2):343-56.
14. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdiaie B, Hadaschik BA, Marks LS, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *European urology*. 2015;68(1):8-19.
15. Oberlin DT, Casalino DD, Miller FH, Matulewicz RS, Perry KT,

- Nadler RB, et al. Diagnostic Value of Guided Biopsies: Fusion and Cognitive-registration Magnetic Resonance Imaging Versus Conventional Ultrasound Biopsy of the Prostate. *Urology*. 2016;92:75-9.
16. Fulgham PF, Rukstalis DB, Turkbey IB, Rubenstein JN, Taneja S, Carroll PR, et al. AUA Policy Statement on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis, Staging and Management of Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 198(4):832-8.
 17. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European urology*. 2017;71(4):630-42.
 18. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *European urology*. 2014;66(1):22-9.
 19. van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *European urology*. 2018.
 20. Ahmet G. Prostat Biyopsisi Hasta Hazırlığı. In: A D, editor. *Prostat Biyopsisi: Multidisipliner yaklaşım: Blimsel Tıp Yayınevi*; 2018. p. 81-6.
 21. Eren Esma AE. Prostat Biyopsisi: Antibiyotik Profilaksisi ve Biyopsi Sonrası Enfeksiyon Yönetimi. In: A D, editor. *Prostat Biyopsisi: Multidisipliner Yaklaşım*. Ankara Blimsel Tıp Yayın Evi; 2018. p. 87-98.
 22. Venderink W, de Rooij M, Sedelaar JPM, Huisman HJ, Fütterer JJ. Elastic Versus Rigid Image Registration in Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Focus*. 2016.
 23. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch J, Reitsma HB, Barentsz JO, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *European urology*. 2017;71(4):517-31.
 24. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU international*. 2015;115(4):562-70.
 25. Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, Koo BC, Gallagher FA, Serrao E, et al. Defining the learning curve for multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate using MRI-transrectal ultrasonography (TRUS) fusion-guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. *BJU international*. 2016;117(1):80-6.

Prostat Kanseri Tanı ve Evrelemesinde Multiparametrik Magnetik Rezonans Görüntüleme

Fikret Halis, Deniz Gül, Hacı İbrahim Çimen

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, EAH, Üroloji AD.

GİRİŞ

Prostat kanseri, gelişmiş ülkelerde 50 yaş ve üstü erkeklerde en sık görülen kanserdir ve erkeklerde kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (1). Prostat kanseri tanısı, parmakla rektal muayene ve/veya artmış serum prostat spesifik antijen (PSA) sonrası transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde alınan çoklu prostat biyopsisi ile konmaktadır (2). Geleneksel yöntemin dezavantajları da mevcuttur ve bazı olgularda fazla tanıya, bazı olgularda ise prostat kanseri tanısında yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. İlk biyopsi sonrasında prostat kanseri olgularının %20'sinin tanı alamadığı bildirilmiştir (3). Ayrıca prostatit, benign prostat hiperplazisi (BPH) gibi durumlarda da PSA seviyesi yükselebilmektedir. Bu durum günlük pratikte değişen oranlarda (%10-40) başarıya sahip ek biyopsilere neden olan teşhis belirsizliğine yol açmaktadır (4,5). Negatif TRUS biyopsi sonrası bazı klinik durumlarda ve patolojik sonuçlarda tekrar biyopsi endikasyonu oluşmaktadır (**Tablo 1**) (2). Bu amaçla günümüzde multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG), prostat kanseri tanı ve evrelemesinde gittikçe artan oranda önemli yer tutmaya başlamıştır.

Tablo 1. Tekrar biyopsi endikasyonları.

Yükselen ya da yüksek seviyede sebat eden PSA
Şüpheli parmakla rektal muayene, %5-30 kanser riski
Multipıl yüksek derece prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIIN) (≥ 3) ~%30 risk
Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), %31-40 risk
HGPIIN'e bitişik atipik gland yapılarının olması, ~%50 risk
İzole bulgu olarak intraduktal karsinom, >%90 yüksek dereceli prostat kanseri ile ilişkili risk
Pozitif Mp-MRG bulguları

Mp-MRG nedir?

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), anatomik veya fonksiyonel özellikte görüntüler üretebilen görüntüleme yöntemidir. Mp-MRG, sekans olarak da bilinen hem anatomik hem de fonksiyonel taramalardan oluşmaktadır (6). Spesifik olarak, prostatın Mp-MRG'si dört anahtar sekanstan oluşur: T1 ağırlıklı (T1A), T2 ağırlıklı (T2A), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı MRG (Dk-MRG). T1A ve T2A genellikle anatomik, DAG ve Dk-MRG ise genellikle fonksiyonel kabul edilir. Bu sekansların kombinasyonu, herhangi bir sekansın tek başına sağladığından daha doğru bir teşhis sağlamaktadır (7,8).

Anatomik Sekanslar

T1A

Anatomik sekanslardan T1A görüntüleme, tümör odağını ve zonal anatomiye net olarak belirleyemediğinden prostat Mp-MRG'de sınırlı değere sahiptir. T1A, biyopsi sonrası kanamanın tanımlanmasını sağlar. Kanama Mp-MRG'nin tanısal doğruluğunu etkileyebileceğinden, genellikle bir MRG çekilmesi için biyopsi sonrasında 8-10 hafta beklenmesi tavsiye edilir. T1A sekanslar zonal anatomiye değerlendirmede yetersiz kalsa da prostat sınırları, nörovasküler yolağın değerlendirilmesinde ve kemik metastazlarının tespit edilmesinde yararlıdır (9,10).

T2A

T2A, prostat Mp-MRG'de bulunan diğer görüntüleme sekanslarına kıyasla en yüksek çözünürlüğe sahip olup, kapsüler ve nörovasküler demet tutulumunun değerlendirilmesinde çok önemlidir. Yüksek rezolüsyonlu T2A sekanslar prostatın zonal anatomisini en iyi gösteren sekanslardır. Periferik zon; genellikle transizyonel zondan, santral zondan veya fibromusküler zondan daha parlak görünmektedir. T2A sekansının yüksek çözünürlüğü ekstraprostatik yayılım veya seminal vezikül invazyonu değerlendirmesinde ve prostat kanseri evrelemede kullanılabilir (11). T2A inceleme prostat kanserini saptamada duyarlılığı %57-88, özgüllüğü %28-94 arasında değişmektedir (12). Bu özelliğinden dolayı fonksiyonel sekanslarla kombine edilmelidir.

Fonksiyonel Sekanslar

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

DAG, Mp-MRG'nin temel fonksiyonel sekansıdır. Bu modalite, farklı manyetik gradyan kuvvetlerinde veya b-değerlerinde (difüzyon ağırlığı miktarı) görüntüler elde ederek prostat içindeki su moleküllerinin difüzyonunu gösterir. Kısıtlanmış su difüzyonu DAG'de intensite artışı olarak görülür ve difüzyon kısıtlılığı Mp-MRG'de görünür difüzyon katsayısı (Apparent Coefficient Diffusion; ADC) ile ölçülür. ADC değerleri, prostat kanserindeki Gleason skoru

ile ters korelasyon gösterir (düşük ADC değerleri, yüksek dereceli prostat kanseri ile ilişkilidir) ve tümör dokusu yüksek hücre yoğunluğuna ve dolayısıyla sınırlı su difüzyonuna sahip olduğundan, DAG en çok normal parankim ve anormal dokular arasında ayırım yapmak için faydalıdır (6). DAG periferik zon tümörlerinin saptanmasında santral zon tümörlerine göre daha etkilidir (9) ve prostat kanserini tespit etmede duyarlılığı %57-93, özgüllüğü %57-100 arasında değişmektedir (12).

Dinamik kontrastlı görüntüleme (Dk_MRG)

Dk-MRG, Mp-MRG'nin bir başka fonksiyonel dizisidir. Bu sekans, bir intravenöz kontrast ajanın bolus infüzyonundan sonra şüpheli lezyonlardaki kontrast madde girişini ve çıkışını gösterir. Dk-MRG gadolinyum bazlı kontrast madde uygulanmasından önce ve sonra hızlıca yüksek çözünürlüklü T1A sekanslarının kullanılması ile elde edilir. Tümör damarları normal damarlardan daha sızdırmaz ve kıvrımlı olduklarından, normalde prostatta önemli ölçüde tutulmayan kontrast madde, daha fazla ve daha hızlı bir şekilde tutulur ve ayrıca tümöral dokular normal dokudan daha hızlı bir şekilde kontrast maddeyi boşaltır. Dk-MRG'nin diğer sekanslara göre daha az faydalı olmasının nedenlerinden biri, artmış kontrast madde tutulumunun BPH ve prostatitte de görülebileceğidir. Bu nedenle, Dk-MRG her zaman diğer Mp-MRG sekansları ile birlikte yorumlanmalıdır.

MR Spektroskopi (MRSG)

Daha önceleri Mp-MRG'nin bir parçası olan ancak artık yaygın olarak kullanılmayan bir başka fonksiyonel görüntüleme sekansı, proton manyetik rezonans spektroskopik görüntülemesidir (MRSG). Bu MRG sekansı, prostattaki spesifik kreatin, sitrat ve kolin seviyelerinin değerlendirmesini sağlar (13). Normal doku yüksek sitrat ve düşük kolin seviyeleri gösterirken, kanserler düşük sitrat ve yüksek kolin düzeyleri gösterir. Böylece, kolin-sitrat oranı, kanser olasılığının bir ölçüsü olarak belirlenmiştir. Dahası, oran arttıkça kanserin yüksek dereceli olma olasılığı

da artar. MRSG ile ilgili büyük bir sorun teknik olarak zor olmasıdır. Amerikan Radyoloji Koleji Görüntüleme Ağı tarafından yapılan bir çalışmada, MRSG'li Mp-MRG, MRSG'siz Mp-MRG'den daha üstün bulunmamıştır ve aynı zamanda tümör lokalizasyonu iyileştirmemiştir (14). Polanec ve ark. ayrıca T2A, DAG ve Dk-MRG görüntülemeye MRSG eklenmesinin prostat kanserinin tespit edilmesini veya derecelendirilmesini iyileştirmediğini de bildirmişlerdir (15). Bu nedenle, MRSG'yi edinmenin ek bir faydası olmadığından, çok az sayıda merkez hala bu sekansı Mp-MRG'larına eklemektedir.

Mp-MRG DEĞERLENDİRİLMESİ VE RAPORLANDIRILMASI

Mp-MRG'nin değerlendirmesi yeni başlayanlar için güçtür ve zahmetli bir öğrenme eğrisi gerektirir. Bu nedenle Mp-MRG raporlarına standardizasyon getirme ihtiyacı doğmuştur. Avrupa Ürogenital Radyoloji Birliği (European Society of Urogenital Radiology; ESUR) tarafından 2012 yılında Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (Prostate Imaging Reporting and Data System; PI-RADS) adı altında kılavuz geliştirilmiştir (16). Yapılan bir meta-analizde PI-RADS'ın prostat kanseri için duyarlılığının %78, özgüllüğünün %79 ve negatif prediktif değerinin %58-95 olduğu bildirilmiştir (17). PI-RADS'ın ikinci versiyonu (PI-RADS v2) Amerikan Radyoloji Derneği'nin de dahil olduğu daha geniş bir katılımı 2015 yılında yayınlanmıştır (18). PI-RADS v2 lezyonu saptama, lokalize etme, karakterize etme ve risk değerlendirmesinin daha iyi yapılabilmesinin yanısıra radyolog ve klinisyen arasında ortak bir dil oluşturma amacını taşımaktaydı. PI-RADS v2' de klinik olarak önemli prostat kanseri, gleason skoru

7 ve üstü ve/veya 0.5 cc ve üstü tümör hacmi ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak önemli prostat kanseri ihtimalini belirlemek için 5'li skrolama sistemi kullanılmaktadır. Skor arttıkça klinik olarak önemli prostat kanseri çıkma ihtimali artmaktadır.

PI-RADS1: Çok düşük (Klinik olarak önemli prostat kanser oranı %0)

PI-RADS2: Düşük (Klinik olarak önemli prostat kanser oranı %9,6)

PI-RADS3: Orta (Klinik olarak önemli prostat kanser oranı %12)

PI-RADS4: Yüksek (Klinik olarak önemli prostat kanser oranı %22,1)

PI-RADS5: Çok yüksek (Klinik olarak önemli prostat kanser oranı %72,4)

PI-RADS kime biyopsi yapılması gerektiği ile ilgili öneri içermemektedir. PI-RADS 4 ve 5 lezyonlara biyopsi yapılması yönünde genel kabul olmakla birlikte PI-RADS 2 ve 3 lezyonlara ne yapılması gerektiği ile ilgili net bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu lezyonlara biyopsi yapılması kararı verilirken diğer laboratuvar ve klinik bulgular eşliğinde karar verilmesi önerilmektedir (18).

Mp-MRG KLİNİK KULLANIM ALANLARI

Tümör tespiti ve lokalizasyonu

Mp-MRG ile kanser yakalanmasını etkileyen en önemli faktörler tümörün gleason skoru, tümör hacmi, histolojik yapı ve lokalizasyonudur. Gleason skoru ve tümör hacmi arttıkça Mp-MRG'nin tümör yakalama oranı da artmaktadır (**Tablo 2**) (19).

Mp-MRG klinik olarak önemli prostat kanserini göstermede oldukça başarılı olup ortalama %80'ini tespit edebilmektedir. Tespit etmede zorluk yaşan-

Tablo 2. Gleason skoru ve tümör boyutuna göre Mp-MRG ile kanser saptama oranları

Gleason skoru	Tümör hacmi (ml)		
	<0.5	0.5-2	>2
GS 6	%21-29	%43-54	%67-75
GS 7	%63	%82-88	%97
GS >7	%80	%93	%100

lan prostat tümörleri ise çoğunluğunda tedaviye ihtiyaç duyulmayan düşük dereceli tümörlerdir (20).

Biyopsi kılavuzluğu

Prostat kanseri tanısındaki amaç klinik olarak önemli prostat kanserini yakalamak ve klinik olarak önemsiz düşük dereceli tümörlerin tespitini azaltarak gereksiz tedavileri azaltmak olmalıdır. Primer hastada ilk prostat biyopsisinin MRG kılavuzluğunda veya TRUS ile yapılmasında genel prostat kanseri tespit etmede anlamlı fark yoktur (21). Ancak klinik olarak önemli prostat kanseri tespitinde ve maliyet-etkinlik açısından değerlendirilen PROMIS çalışmasında Mp-MRG'nin TRUS'a göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (22). Buna rağmen ilk biyopsiden önce rutin Mp-MRG yapılması kılavuzlarda henüz önerilmemektedir.

TRUS biyopside özellikle prostatın posterior periferik zonu hedeflenmektedir ve anterior periferik zon, transizyonel zon, distal apex ve subkapsüler alanlardaki tümörler atlanabilmektedir. İlk biyopsi sonrası mevcut kanserlerin %20-25'inin tespit edilemeyebileceği bildirilmiştir (21). İkinci sistematik TRUS biyopsi ile olguların %10-17'sinde yeni prostat kanseri yakalanırken MRG kılavuzluğunda yapılan ikinci biyopside bu oran %38-59'a yükselmektedir. Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology; EAU) güncel kılavuzuna göre prostat kanserinin klinik şüphesi negatif biyopsilere rağmen devam ederse, biyopsiyi tekrarlamadan önce Mp-MRG yapılması önerilmektedir (Kanıt Düzeyi:1a, Güç Derecesi:Güçlü) (2).

Hedefe Yönelik Biyopsi

Konvansiyonel TRUS eşliğinde yapılan biyopsilerde örneklerin random alınması, 50 yaşın üzerindeki erkeklerde yaygın olan düşük dereceli prostat kanserlerinin kaçırılması ile sonuçlanabilir. Aynı zamanda, TRUS biyopsilerinin posterior yönelimli olması, anteriorda yer alan önemli lezyonların atlanmasına neden olabilir. Diğer taraftan konvansiyonel TRUS biyopsi sonucunda bazı hastalarda tekrarlayan biyopsilere ihtiyaç duyulmaktadır. Başlangıç biyopsisi

negatif olan hastalarda tekrar konvansiyonel TRUS biyopsi sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, 2526 hastada tespit edilen 962 prostat kanserinin %77'si 1 biyopsi ile; %91'i 2 biyopsi ile; %97'si 3 biyopsi ile; %99'u 4 biyopsi ile teşhis edilmiştir (23). Tüm bunlar düşünüldüğünde tekrarlayan biyopsilerde son yıllarda hedefe yönelik biyopsiler gündeme gelmiştir. EAU güncel prostat kanseri kılavuzunda öncesinde negatif biyopsi anamnezi olan ve çekilen Mp-MRG'de anlamlı lezyona sahip hastalara hedefe yönelik biyopsi ile eş zamanlı sistemik biyopsi yapılması önerilmektedir (Kanıt Düzeyi:2a, Güç Derecesi:Güçlü) (2).

MRG kılavuzluğunda biyopsiler MR görüntüleri ile USG görüntülerinin birleştirilme şekline göre; kognitif füzyon biyopsisi, direk MRG eşliğinde (in-bore) füzyon biyopsisi ve Mp-MRG/TRUS füzyon biyopsisi olarak 3 farklı yöntemle yapılabilmektedir (9).

- Kognitif füzyon biyopsisi:* Mp-MRG'da belirlenen ve lokalize edilen şüpheli alanların TRUS altında yerinin yaklaşık olarak tahmin edilerek biyopsi alınması işlemidir. Kognitif füzyon biyopside standart USG cihazından başka araç gerekmemektedir; pratik ve ucuz bir yöntemdir. Her ne kadar bu teknik ucuz olsa da, büyük ölçüde operatörün deneyimine dayanır. Mevcut literatür kognitif füzyon biyopsilerinin konvansiyonel TRUS biyopsilerden daha doğru olduğunu ve bilgisayar destekli füzyon teknolojisi olmayan merkezler için bir seçenek olabileceğini göstermektedir (24-26).
- Direk MRG eşliğinde (In-bore) biyopsi:* Klinisyenin MRG portalının içindeki hastadan gerçek zamanlı biyopsi numuneleri aldığı işlemidir. Şüpheli lezyonlar daha önce Mp-MRG'de tanımlanmıştır. MRG portalının içinde, hedef lezyonların görselleştirilmesi için en az bir tanısal MRG sekansı elde edilir. Daha sonra iğne transrektal veya transperineal yolla ilerletilir. Bu yöntem kesin lezyon örneklemesi sağlarken, hasta için rahatsız edicidir ve MRG uyumlu biyopsi iğnelerine olan ihtiyaç

nedeniyle uzun ve pahalı bir işlemdir. Ayrıca, maliyet, pozisyon gücü, iki kez MRG çekilmesi gerekliliği, daha düşük hasta kabulü ve sadece radyologlar tarafından yapılabilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, merkezler In-bore biyopsi yaklaşımını yaygın olarak benimsememiştir (27,28).

- c. *Mp-MRG/TRUS füzyon biyopsisi*: Mp-MRG ile alınan görüntülerin bilgisayar programı yardımı ile USG bazlı özel bir cihaza aktarılması esasına dayanır. Çeşitli yazılımlarla MRG görüntüleri USG görüntüleri ile kaynaştırılır ve TRUS probu hareket ettirilken önceden alınmış MRG görüntüleri de aynı şekilde hareket eder. Biyopsiler sırasında, iğne doğrudan Mp-MRG'da şüpheli olduğu belirlenen bir lezyona yönlendirilir. Bu hedeflenmiş füzyon biyopsiler prostat kanserinin daha doğru lokalizasyonuna ve karakterizasyonuna yol açmıştır. Siddiqui ve ark.'nın Mp-MRG/TRUS füzyon biyopsisini 1003 kişilik bir kohortta standart TRUS biyopsisiyle karşılaştırdığı çalışmada, Mp-MRG/TRUS'un yüksek riskli prostat kanseri tespitinde %30 artış ve düşük riskli prostat kanseri tespitinde %17 düşüşle sonuçlandığını göstermiş (29). Benzer şekilde Mp-MRG ile standart TRUS biyopsinin karşılaştırıldığı çok merkezli randomize PRECISION çalışmasında MRG kılavuzlu biyopsinin %12 daha fazla oranda klinik olarak anlamlı prostat

kanseri, %13 daha az oranda ise klinik anlamsız prostat kanseri tespitinde bulunduğu bildirilmiştir (30). Ayrıca, Volkin ve ark. füzyon biyopsinin, konvansiyonel TRUS biyopsiye göre, anterior yerleşimli prostat kanserini anlamlı olarak daha fazla tespit edebildiğini bildirmişlerdir (31).

Prostat kanseri evrelemesi

Mp-MRG, prostat kanserinde tanısal doğruluğu artırmanın yanı sıra lokal evrelemede de önemli katkılar sağlamaktadır. Mp-MRG'nin lokal evrelemedeki etkinliği; kullanılan MRG cihazına, kullanılan görüntüleme tekniklerine, radyoloğun tecrübesine göre belirgin değişiklikler gösterebilmektedir (32). EAU güncel klavuzunda, D'Amico risk sınıflamasına (**Tablo 3**) göre dominant Gleason paterninin 4 (ISUP grade 3) olduğu orta risk ve tüm yüksek riskli hastalara lokal evreleme için Mp-MRG önerilmektedir (**Tablo 4**) (2).

Yayınlanan bir metaanalizde, Mp-MRG'nin prostat kanserinin ektrakapsüler yayılımını tespit etmede yüksek özgüllüğe (%91) ve zayıf ve heterojen duyarlılığa (%57) sahip olduğu gösterilmiştir Aynı zamanda prostatektomi planlanan hastalarda nörovasküler demetin tutulumu hakkında bilgi verebilmesinde hem cerrah açısından hem de erektil fonksiyonlarının korunmasını isteyen hasta açısından oldukça önemlidir (32).

Tablo 3. Prostat kanserinde D'Amico risk sınıflaması

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/ml ve GS < 7 (ISUP grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml yada GS 7 (ISUP grade 2/3) yada cT2b	PSA >20 ng/ml yada GS>7 (ISUP grade 4/5) yada cT2c	herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP) cT3-4 veya cN+
Lokalize			Lokal ileri

GS:Gleason skoru; ISUP:Uluslararası Ürogenital Patoloji Birliği; PSA:Prostat spesifik antijen

Tablo 4. Prostat kanseri evrelemede EAU kılavuzu Mp-MRG önerileri

Öneri	KD	GD
Orta risk prostat kanserinde dominant Gleason paterni 4'te (ISUP 3), lokal evreleme için prostat Mp-MRG kullanın.	2b	Zayıf
Yüksek risk lokalize prostat kanseri veya lokal ileri prostat kanserinde lokal evreleme için prostat Mp-MRG kullanın.	2b	Güçlü

ISUP:Uluslararası Ürogenital Patoloji Birliği

Sonuç olarak Mp-MRG prostat kanserinin gerek tanı ve gerekse tedavisinde son yıllarda artan oranlarda popülerlik kazanmış olup kullanım sayısı gittikçe genişlemektedir. Prostat kanserinin tanı, evre ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmekle birlikte, Mp-MRG'nin doğru bir şekilde bu hastalarda kullanılması klinik başarıyı büyük oranda artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
2. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71:618-629.
3. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 2001;166:1679-1683.
4. Wang Y, Wang X, Yu J, Ouyang J, Shen W, Zhou Y, et al. Application of transrectal ultrasound-guided repeat needle biopsy in the diagnosis of prostate cancer in Chinese population: a retrospective study. *J Res Med Sci* 2016;21:79.
5. Miyagawa T, Ishikawa S, Kimura T, Suetomi T, Tsutsumi M, Irie T, et al. Real-time virtual sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. *Int J Urol* 2010;17:855-860.
6. Hauth E, Hohmuth H, Cozub-Poetica C, Bernard S, Beer M, Jaeger H. Multiparametric MRI of the prostate with three functional techniques in patients with PSA elevation before initial TRUS-guided biopsy. *Br J Radiol* 2015;88 (1054):20150422.
7. Jambor I, Kähkönen E, Taimen P, Merisaari H, Saunavaara J, Alanen K, et al. Prebiopsy multiparametric 3T prostate MRI in patients with elevated PSA, normal digital rectal examination, and no previous biopsy. *J Magn Reson Im* 2015;41(5):1394-1404.
8. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol* 2014;192(3):648-658.
9. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics* 2011;31(3):677-703.
10. Yacoub JH, Oto A, Miller FH. MR imaging of the prostate. *Radiol Clin North Am* 2014;52(4):811-837.
11. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006;50(6):1163-1174.
12. De Visschere PJ, Briganti A, Fütterer JJ, Ghadjar P, Isbarn H, Massard C, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. *Insights Imaging* 2016;7(2):205-214.
13. Sankineni S, Osman M, Choyke PL. Functional MRI in prostate cancer detection. *Biomed Res Int* 2014;2014:1-8.
14. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito JK, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy—results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology* 2009;251(1):122-133.
15. Polanec SH, Pinker-Domenig K, Brader P, Georg D, Shariat S, Spick C, et al. Multiparametric MRI of the prostate at 3 T: limited value of 3D H-MR spectroscopy as a fourth parameter. *World J Urol* 2016;34(5):649-656.
16. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-757.
17. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67:1112-1121.
18. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69:16-40.
19. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnaïs AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013;23:2019-2029.
20. Merten FV, Greer MD, Borofsky S, Kabakus IM, Merino MJ, Wood BJ, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of Recurrent Prostate Cancer Top Magn Reson Imaging 2016;25(3):139-147.
21. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:438-450.
22. Faria R, Soares MO, Spackman E, Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R, et al. Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *Eur Urol* 2018;73:23-30.
23. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *The Journal of urology* 2002;167:2435-2439.
24. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nützel R, Kühn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(1):65-70.
25. Park BK, Park JW, Park SY, Kim CK, Lee HM, Jeon SS. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy. *Am J Roentgenol* 2011;197(5):W876-881.
26. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res* 2010;16(6):1875-1883.
27. Hong CW, Amalou H, Xu S, Turkbey B, Yan P, Kruecker J, et al. Prostate biopsy for the interventional radiologist. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25 (5):675-684.
28. Overduin CG, Fütterer JJ, Barentsz JO. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep* 2013;14(3):209-213.

29. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313(4):390–397.
30. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767-1777.
31. Volkin D, Turkbey B, Hoang AN, Rais-Bahrami S, Yerram N, Walton-Diaz A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) and subsequent MRI/ultrasonography fusion-guided biopsy increase the detection of anteriorly located prostate cancers. *BJU Int* 2014;114(6b):E43–49.
32. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(2):233-245.

Radikal Prostatektomide Robot Yardımlı ve Açık Radikal Prostatektominin Onkolojik ve Fonksiyonel Sonuçlarının Karşılaştırılması

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D.

2018 GLOBOCAN verilerine göre yeni tanı alan prostat kanseri sayısı tüm Dünya’da 1.276.000 civarında olup erkek cinsiyette tüm kanser olgularının %13.5’ünü oluşturmakta ve akciğer kanserinden (% 14.5) sonra 2. sırada yer almaktadır (1). Ancak korkutucu diyebileceğimiz bu insidans verilerine karşın tanı alan olguların yaklaşık %80’inin organa sınırlı olması ve tüm kanser ölümlerinin sadece %3.5’unun prostat kanserinden olması sevindirici olmaktadır (1).

Radikal prostatektomide modern çağın başlangıcı; derin dorsal ven ve nörovasküler demetin anatomisini ortaya koyan Patrick Walsh ile 1980’li yılların başında başlamıştır. Robotik radikal prostatektomi (RoRP) ise ilk kez Binder ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş ve aşağıda detaylı olarak tartışılacak avantaj ve dezavantajları ile hayli popüler olmuştur.

Yöntemsel Karşılaştırma

Açık retropubik radikal prostatektomi (RRP) ile RoRP’i bilimsel yayınlar doğrultusunda karşılaştırmadan önce her iki tekniğin rasyonelini ortaya koymak gerekmektedir. Bir başka deyişle, sonuçta aynı

ameliyat yapılıyorsa onkolojik ve fonksiyonel sonuçları niçin farklı olmaktadır sorusu ortaya konmalıdır. Açık cerrahi robotik cerrahi ile karşılaştırıldığında, yola daha önce çıkmış, daha fazla cerrah tarafından bilinen ve yapılan bir tekniktir. Cerrahinin temelde usta-çırak ilişkisi ile çalıştığı düşünüldüğünde, daha uzun süredir yapılan ve bilinen bir tekniğin sonuçları da daha iyidir şeklinde bir düz mantık yürütülebilir. Ancak Ülkemiz verilerini bir kenara bıraktığımızda, gelişmiş Avrupa ve A.B.D. verilerine göre tüm olguların yaklaşık %90’ının RoRP ile yapıldığı gerçeğiyle bu tez çürütülebilir. Diğer yandan; “açık cerrahide robotla kıyaslandığında sadece 10-15 cm. insizyon yapılıyor, diğer tüm aşamalar aynıdır” görüşü de çok gerçeği yansıtmamaktadır. Çünkü robotik cerrahide açıkla kıyaslandığında; en az 10 kat büyütülmüş bir alanı gözlemlemek ve cerrahın manevra kısıtlılığı olan alanda rahat hareket ve diseksiyon kolaylığı yadsınamaz. Ancak açık cerrahinin robotik cerrahiye tartışılmaz üstünlüğü taktik duyurunun varlığıdır. Bu sayede özellikle periferik zondaki nodüllerin atlanmaması ve mesane boynu diseksiyonunda kolaylık sağlanmaktadır. Robotik cerrahi yeni yaygınlaşmaya başladığı dönemde açık cerrahiye karşı bir diğer handikapı olarak lenf nodu diseksi-

yonunun problemli olduğu ve daha az sayıda lenf nodu toplanabildiği ileri sürülmekteydi ancak bu konu, artan tecrübe ve özellikle 3 çalışma kolu olan modellerin devreye girmesiyle üstesinden gelinmiş görülmektedir. Son olarak, RoRP'de açıkla kıyaslandığında, anatomiye daha hakim olduğu için daha iyi nörovasküler demet korunabildiği görüşü vardır. Ancak açık cerrahide de kanama kontrolünün iyi yapıldığı bir alanda itinalı bir çalışma ile de rahatlıkla sinir korunabildiği bilinmektedir. Nitekim sonraki bölümde tartışılacağı üzere yapılan çalışmalarda da her iki teknik açısından bu bağlamda net bir farklılık bulunmamaktadır.

Literatür Işığında Karşılaştırma

Literatürde robotik ve açık cerrahiyi karşılaştıran pekçok retrospektif veri ve sistematik derleme bulunmakla birlikte prospektif randomize çalışma (PRÇ) sayısı kısıtlıdır. Yaxley ve ark.'nın 2016'da yayınladıkları PRÇ'da 308 hasta dahil edilmiş ve 151'ine RRP, 157'sine RoRP uygulanmış, 6., 12. haftalar ve 24. Ayda fonksiyonel (üriner inkontinans ve sexüel fonksiyonlar) ve onkolojik (pozitif cerrahi sınır ve biyokimyasal-radyolojik progresyon) sonuçlar ortaya konmuştur. Üriner fonksiyon skorları açısından 6. ve 12. Haftalarda RRP ile RoRP kolları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken (74.5 vs 71.1, $p=0.09$ ve 83.8 vs 82.5, $p=0.48$) sexüel fonksiyonlar açısından da 6. ve 12. haftalarda anlamlı farklılık gösterilememiştir (30.7 vs 32.7, $p=0.45$ ve 35 vs 38.9, $p=0.18$) (2). Pozitif cerrahi sınır açısından da her iki yöntem arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (%10 vs %15, $p=0.21$). RRP kolunda %9 postoperatif komplikasyon gelişimi gözlenirken RoRP kolunda bu oran %4 olmuştur ($p=0.052$). Ancak bu çalışmaya; çalışmanın Avustralya'da yapılmış olması ve açık cerrahiyi gerçekleştiren ekibin robot ekibine göre daha expert bir ekipten oluşması şeklinde eleştiriler getirilmiştir (3,4). Bu çalışmanın 12. ve 24. Ay sonuçları da 2018'de yayınlanmış ve; 12. ve 24. aylarda RRP ve RoRP kollarında üriner ve sexüel fonksiyonların korunması açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (5). Buna karşın RRP

kolunda daha yüksek PSA rekürrensi tespit edilmiş (%9 vs %3, $p=0.019$) ancak radyolojik progresyon açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir ($p=0.29$).

2018'de İsveç'te yapılan çok merkezli, prospektif non randomize çalışmada 753 RRP, 1792 RoRP yapılan hastaya ait erektil fonksiyon ve onkolojik sonuçlar, D'Amico kriterlerine göre düşük-orta ve yüksek riskli hasta grublarına göre karşılaştırılmıştır. Nörovasküler bundle, RRP kolunda hastaların %68'inde korunabilmişken RRP kolunda bu oran %84 olarak gösterilmiştir. Kümülatif olarak 3, 12. ve 24. Aylarda erektil disfonksiyon açısından RoRP kolunda daha iyi sonuçlar elde edilmekle birlikte 12. ve 24. aylarda aradaki farkın azaldığı görülmüştür. Hatta 24. Ay sonuçlarında yüksek riskli hastalarda RRP yapılan hastalarda daha iyi sonuçlar olduğu gözlenmektedir. pT2 hastalardaki pozitif cerrahi sınır RoRP kolunda %7 daha fazla (%17 vs %10) tespit edilirken pT3 hastalarda RRP kolunda %15 daha yüksek gözlenmiştir (%48 vs %33). PSA relaps oranları açısından ise pT2 hastalarda anlamlı fark bulunmazken pT3 hastalarda RRP kolunda daha yüksek oranda ortaya çıkmıştır (6).

Basiri ve ark.'nın sistematik derlemesinde; RoRP ile RRP'i karşılaştıran 107 çalışmayı içeren 197.607 hastaya ait veriler değerlendirilmiştir. Çalışmalar hayli heterojen çalışmalardan derlenmiş olmakla birlikte RoRP kolunda; major komplikasyon oranları, kanama miktarı (ort. -473cc), transfüzyon oranları ve hastanede kalış süreleri (ort. -1.2 gün) RRP ile karşılaştırıldığında daha avantajlı bulunmuştur. Buna karşın operasyon süreleri (ort.-44dk) ve maliyet analizi (ort. -5476 dolar) açısından RRP kolu avantajlı bulunmuştur. Erektil disfonksiyon ve inkontinans oranları açısından ise her iki yöntem arasında anlamlı fark gösterilememiştir ($P=0.57$ ve $p=0.26$). Pozitif cerrahi sınır oranları ise RRP kolunda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.004$) (7).

2010'da Coelho ve ark.'nın çok merkezli derlemesine sadece 250 veya daha fazla hastayı içeren çalışmalar alınmış ve RRP verisi içeren 30, RoRP verisi içeren 14 çalışma derlemeye dahil edilmiştir. Genel komplikasyon oranı her iki kolda da eşit (%10,3)

olarak bulunurken transfüzyon oranları arasında RRP aleyhine hayli anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır (%20 vs %1.4). Ortalama pozitif cerrahi sınır oranı RoRP kolunda %13.6 iken RRP kolunda %21.3 olarak tespit edilmiştir. 12. Aydaki kontinans oranları RRP ve RoRP kollarında sırasıyla, %79 ve %92, potency oranları ise %60.6 ve %93.5 olmuştur (8).

Sonuç

Literatür verileri üzerinden tartışma uzayıp gidebilir ve birbirinden farklı sonuçlar veren pek çok yayın ortaya konabilir. Çalışmaların oldukça heterojen olması, metodolojik farklılıklar ve PRÇ azlığı bu konuda iddialı sonuçlar vermemizi engellemektedir. Örneğin hastalarda inkontinans tanımlaması pek çok çalışmada farklı yapılmaktadır. Birden fazla inkontinans skorlama sistemi bulunmakla birlikte radikal prostatektomi sonrası valide edilmiş bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Bu da objektif bir değerlendirmeyi zor kılmaktadır. Benzer problem empotans konusunda da yaşanmaktadır. Bazı çalışmalarda cinsel ilişkiye girebilme, bazı çalışmalarda ise ereksiyonun varlığı kriter olarak alınmaktadır. Ayrıca preoperatif hastalarda empotans varlığının net ortaya konması veya postoperatif PDE5 inhibitörü kullanarak veya kullanmayarak mı ereksiyonun sağlandığı konuları göz ardı edilmektedir.

Onkolojik sonuçların verilmesi konusunda da sıkıntılar oluşmaktadır. Herşeyden önce pozitif cerrahi sınırın varlığı, uygulanan yöntem ve cerrahın tecrübesine mi bağlıdır? Yoksa hastalığın yaygınlığı ile mi alakalıdır? Bir başka deyişle, cerrahi sınırı pozitif gelen RRP yapılmış bir hastaya acaba RoRP yapılmış olsaydı negatif mi gelecekti? Bu sorunun cevabı net değildir. Bir diğer husus, cerrahi sınır pozitif gelen hastalarla PSA relapsı gelişen hasta oranları dengeli olmamaktadır. Bir başka deyişle, aynı çalışmada CS (+) olan hastaların sayısı RRP kolunda çok iken PSA relapsı olan hasta sayısı RoRP yapılanlarda daha yüksek olabilmektedir. Onkolojik sonuçları yansıtması açısından hangisi kriter alınmalıdır? Veya genel sağkalım oranlarından çoğu çalışmada niçin söz edilmemektedir?

Ancak karşılaştırmalı analizde kesin olan, RoRP'de kozmetik avantaja ek olarak kısa hasta-nede kalış ve günlük aktivitelere dönüşün yanısıra kanama miktarı ve transfüzyon gereksinimi açısından da avantaj sağlandığıdır. Günümüz şartlarında RoRP'nin RRP ile karşılaştırıldığında hayli ciddi rakamlarla yüksek maliyete neden olduğu da açıktır. Özellikle Ülkemiz şartlarında bu durum yadsınamaz bir gerçektir. Yakın gelecekte alternatif robotların kullanıma girmesi ve sarf malzeme maliyetlerinin düşmesi ile birlikte robotik cerrahi sadece prostat-ta değil diğer alanlarda da yaygınlaşacağı kesindir. Ancak günümüz şartlarında söylenecek son söz "Ehil ellerde, acele etmeden itinalı bir şekilde yapılan açık cerrahi veya robotik cerrahinin onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının aynı" olduğudur.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
2. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samarasingh H, Zajdlewicz L. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016 Sep 10;388(10049):1057-1066.
3. Re: Robot-assisted Laparoscopic Prostatectomy Versus Open Radical Retropubic Prostatectomy: Early Outcomes from a Randomised Controlled Phase 3 Study. Brausi M. *Eur Urol.* 2017 Nov;72(5):856-857.
4. Re: Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy versus Open Radical Retropubic Prostatectomy: Early Outcomes from a Randomised Controlled Phase 3 Study. Taneja SS. *J Urol.* 2017 Jan;197(1):151.
5. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samarasingh H, Zajdlewicz L, Teloken P, Dunglison N, Williams S, Lavin MF, Gardiner RA. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018 ;19(8):1051-1060.
6. Sooriakumaran P, Pini G, Nyberg T et al. Erectile Function and Oncologic Outcomes Following Open Retropubic and Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from LAParoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. *Eur Urol.* 2018 Apr;73(4):618-627.
7. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol.* 2018 Apr;36(4):609-621.
8. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, Ficarra V, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol.* 2010;24(12):2003-15.

Oligometastatik Prostat Kanserinde Multidisipliner Yaklaşım

Zülfü Sertkaya¹, Orhan Koca²

Memorial Dicle Hastanesi¹

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji A.D.²

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen ve mortalite açısından beşinci en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Prostat kanseri tanı ve evrelemesinde her gün değişen literatür bilğimiz, gelecek adına birçok farklı yaklaşımı beraberinde getirmektedir. Birkaç on yıl öncesine kadar bilgi dağarcığımızda bile yer almayan kelimeler artık etraflıca tartışılan konular haline gelmiş durumda. Oligometastatik hastalık da böyle bir seyir izlemektedir.

Oligometastatik hastalığın tanı ve tedavisi konusunda ise birçok farklı yaklaşım söz konusudur. Ancak bu konuda sadece bir bölümün değil; Üroloji, Radyasyon Onkolojisi, Medikal Onkoloji, Radyoloji ve Nükleer Tıp gibi birçok bölümün birlikte hareket edip multidisipliner bir yaklaşım ile hastanın tedavisinin yapılması, hasta lehine avantajlı olacaktır.

Oligometastatik Hastalık

Oligometastatik hastalık, lokalize hastalık ve yaygın metastaz arasında yer alan ara evre bir durum olarak tanımlanabilir. Özellikle fonksiyonel görüntüleme gibi tanı ve evreleme yöntemlerinin gelişmesi ile oligometastatik hastalık tanısı eskiye nazaran daha sık tanı almaktadır. Son yirmi yılda oligometastatik

hastalık ile ilgili bilgilerimiz olgunlaştı (1). Yapılan klinik çalışmalar sırasında hastaların yakın sıkı takibi, görüntüleme yöntemleri ile daha küçük boyutlarda kitlelerin dahi tespit edilebilmesi ve hastalığa bağlı sağkalımı uzatan tedavilerin ortaya çıkması ile bilgilerimiz olgunlaşmaya devam ediyor (2).

Oligometastatik prostat kanseri tanımlaması geleneksel olarak kemik taramasındaki lezyon sayısına göre yapılmaktadır. Bu tanımlamada bile bir uzlaşma söz konusu değildir. Bazı çalışmalarda lezyon sayısı 5 ve altı, bazılarında 4 ve bazılarında ise 3 olarak kabul edilmiştir (3,4,5). Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) tarafından 2017 yılında 3 veya daha az lenf nodu tutulumu veya kemik metastazı olanların oligometastatik olarak tanımlanması önerildi (6).

Genetik incelemeler sonucunda yaygın metastazı olan ve sınırlı az sayıda metastazı olan hastalıkların genomik olarak da farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (7,8). İleri evre prostat kanseri tedavisi de hızla değişmektedir. Metastazı olan veya lenf nodu pozitif tespit edilen hastalarda radikal prostatektomi ve/veya radyoterapi seçenekleri ile primer tümör tedavisi sonucunda hastalığa bağlı sağkalıma katkı sağlanabilir (9). Androjen deprivasyon tedavisi ye-

rine lokal küratif seçenekler de akılda tutulmalıdır (10,11).

Oligometastazda multidisipliner yaklaşım

Prostat kanseri tanısı konulan bir hastanın tedavi planlaması yapılırken hastanın öncelikle hangi evrede olduğu konusunda bir inceleme gerekir. Bu aşamada nükleer tıp ve radyoloji bölümü ürolojiye katkıda bulunur. Hastanın lokal, lokal ileri, oligometastatik veya yaygın metastatik olup olmadığını bir takım geleneksel ve ileri görüntüleme yöntemleri ile belirlemek mümkün olmaktadır.

Evre belirlendikten sonra ise nasıl bir tedavi verileceği konusunda ise üroloji, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi, ortak akıl ile hareket ederek hastaya en iyi tedavi seçeneklerini sunarlar. Bu evrede elde edilen tüm veriler ve görüntüler dikkatlice çok yönlü olarak değerlendirilir.

Tanı ve Evreleme

Klinik pratikte metastatik prostat kanseri tanısı için ^{99m}Tc -metilen difosfonat planar veya SPECT kemik taraması ile yapılmaktadır (12). Bu kesitsel görüntüleme yöntemlerinde taramadaki kısıtlılık nedeniyle kemik ve yumuşak dokudaki metastatik lezyonları hedef alan radiotracerlar üzerine çalışmalar yapılmıştır. F-sodyum florid (Na^{18}F), prostat kanseri görüntülemede en yaygın kullanımı olan PET radyotracer'ı olabilir. NaF , ^{99m}Tc -metilen difosfonat, kemikte osteoblastik metastaz alanlarında meydana gelen remodelling alanlarını göstermektedir. PET görüntülemede çözünürlüğün yüksekliği ve farklı kesitsel görüntüleme ile konvansiyonel kemik taramasına kıyasla, metastaz tespitinde üstünlük göstermektedir (13). Ancak yumuşak doku metastazlarında halen MR ve/veya BT'ye nisbeten daha az güvenilirdir.

Direk kanser hücrelerini hedef alan PET-CT radyotracerlar, prostat kanseri görüntülemede daha etkili ve daha duyarlı olacaktır. Örneğin kanser hücresinde metabolik aktiviteleri hedef alan ^{11}C -choline

ve ^{18}F -fluoroetilcholine; veya prostat spesifik membran antijenini (PSMA) hedef alan ^{68}Ga -PSMA-11 kullanılabilir (14). Prostat kanserine ait konvansiyonel yöntemler ile tespit edilemeyen küçük metastatik kitlelerin tespitinde, PSMA gibi hücre yüzey proteinlerini hedef alan radyotracerların kullanımı duyarlılık ve özgüllüğü arttırmıştır (15). Örneğin ^{68}Ga -PSMA-11 PET-CT ile yapılan bir çalışmada, radikal prostatektomi sonrasında PSA değerlerinde yükselme görülen, konvansiyonel yöntemlerde metastaz tespit edilemeyen hastaların %54'ünde prostat kanser metastazı tespit edilmiştir (16).

Son yıllarda kontrastsız tüm vücut MR görüntülemenin de prostat kanseri evreleme ve metastaz taraması konusunda bir yeri olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır. MR görüntülemenin, özellikle EBRT ve radikal prostatektomi yapılmış, PSA yüksekliği görülen hastalarda, lenf nodu tutulumu ve kemik metastazı tespitinde pahalı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (16). Bazı çalışmalarda ise tüm vücut MR görüntülemenin prostat kanserine ait kemik metastazını görüntülemede iyi bir performans gösterdiği, ancak lenf nodu yayılımını yeterince göstermediğini bildirmişlerdir (17). MR görüntülemede iyonize radyasyon olmaması, yüksek uzaysal ve yumuşak doku çözünürlüğünün olması, kontrast madde verilmemesi ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün olması, MR görüntülemenin diğer konvansiyonel yöntemlere ve PET-CT'ye üstünlüğü olarak sıralanabilir. Ga-kontrastlı T1 ağırlıklı VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination), MR kesitleri ve görüntülemeleri arasında en yüksek oranda görüntüleme oranı ve zaman-efektif kesitsel çalışma yöntemi olarak tespit edilmiştir (18).

Tüm bu görüntüleme yöntemleri ile hastalarda hastalığın lokal/lokal ileri veya metastatik olup olmadığı veya tedavi sonrasında rekürrens durumunda erken metastaz tespiti mümkün görünüyor. Kılavuzlar tarafından oligometastatik hastalığın tespitinde hala standart görüntüleme yöntemleri kullanılması önerilmektedir. Ancak EORTC (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer) görüntüleme grubu tarafından oligometastatik prostat kanserinin tanısında modern görün-

tüleme yöntemlerinin algoritmaya dahil edilmesi önermektedir (19).

Primer lezyonun tedavisi? / Sitoredüktif Radikal Prostatektomi (SRP)?

Oligometastatik prostat kanseri tanısı konulan hastalar için sitoredüktif radikal prostatektomi (SRP) ameliyatı uygun bir seçenek olarak görülmektedir ve hastalara tedavi seçenekleri arasında mutlaka sunulmalıdır. Ancak hastalara bu seçeneği sunulurken cerrahi komplikasyonlardan, işlemin avantaj ve dezavantajlarından da bahsedilmelidir (20).

Metastatik prostat kanseri hastalarda, SRP'nin güvenilirlik ve uygunluğu, lokal ileri evre prostat kanseri hastalarda yapılan cerrahi işlem ile komplikasyon-karşılaştırmalı birçok retrospektif çalışma ile gösterilmiştir (21,22,23,24). Heidenreich ve ark tarafından SRP yapılan M1b (3'ten az kemik metastazı) prostat kanseri olan 23 hastada yapılan retrospektif tek merkezli bir çalışmada, komplikasyon oranlarının (Clavien 1-3) %39 olduğu gösterilmiştir (21). Başka bir çok merkezli çalışmada, 106 M1a-b prostat kanserinde SRP'nin perioperatif komplikasyon oranının %21 olduğu bildirilmiştir (23). Gandaglia ve ark tarafından yapılan 11 M1b (3'ten az kemik metastazı) prostat kanserli hastanın uzun dönem (ort. 63 ay) takip edildiği bir çalışmada ise perioperatif komplikasyon oranının %54, 7 yıllık klinik progresyonsuzluk %45 ve kanser spesifik mortalitesiz sağkalım oranının %82 olduğu bildirilmiştir (22).

Sitoredüktif radikal prostatektomi yapılan hastalarda perioperatif ve cerrahi-bağımlı komplikasyon oranları artmasına rağmen, yapılmayan hastalara oranla ileride ortaya çıkabilecek lokal komplikasyonları azaltabilir (21,25). Steuber ve ark tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada, tedavi ihtiyacı olan lokal komplikasyon oranını %35 'ten tedavi ile %7'ye düşüğü gösterilmiştir ($p < 0.01$) (25). Farklı tipte lokal tedavilerin kıyaslanmasını hedefleyen, sonrasında radyoterapi verilen veya verilmeyen SRP yapılan hastalar ile EBRT uygulanan

hastaları lokal komplikasyon açısından kıyaslayan bir çalışmada SRP'nin nisbeten iyi olduğu (%20 - %46,7) gösterilmiştir (26). Tüm bu çalışmalar ile SRP'nin lokal komplikasyonları azalttığını göstermektedir ki bu durumda oligometastatik prostat kanseri hastalarında SRP'nin yeri olduğu söylenebilir.

Sitoredüktif radikal prostatektominin onkolojik veriler üzerine etkisini incelemek için birçok prospektif/retrospektif, tek merkezli/çok merkezli, ulusal/bölgesel veritabanlı çalışma mevcuttur (27-32). *Münih Kanser Kayıt* sisteminde, M1 prostat kanseri olan 1538 hastadan 74'üne SRP geri kalanına androjen deprivasyon ve/veya radyoterapi verilmiş, iki grup arasında yapılan kıyaslamada genel sağkalım SRP yapılan grupta %55 iken yapılmayan grupta %21 olarak tespit edilmiş (27). Benzer sonuçlar *SEER Veritabanı*'nı kullanan çalışmalarda da görülmektedir. SRP yapılan hasta grubunda yapılmayan prostat kanseri grubuna göre 5 yıllık genel sağkalım açısından anlamlı bir fark (%67,4 - %22,5) olduğu bildirilmiştir ($p < 0,001$) (28). Aynı veri tabanını kullanan Fossati ve ark. SRP için hasta seçimi çalışmalarına yoğunlaşmış ve lokalize tedavi alan hastalarda kanser-bağımlı sağkalım oranlarının daha yüksek olduğunu ve öngörülen kansere özgü sağkalım oranının %40'ın altında olduğunu gösterdi (29). Bir başka çalışmada ise lokal tedavi alanların almayanlara göre, SRP yapılanların radyoterapiye göre üstün olduğu gösterilmiştir (30). *Ulusal Kanser Veritabanı* verileri ile yapılan bir çalışmada lokal tedavi (EBRT, SRP veya brakiterapi) yapılan hastaların düşük bir genel mortalite ile 3 yıllık genel sağkalımda %15,7'lik bir gelişme görülmüştür (31). Parikh ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise lokal tedavi alan hastaların almayanlara göre 5 yıllık genel sağkalım oranları (%45 - %17,1, $p < 0,01$) arasında anlamlı fark olduğu; yapılan multivariate analizlerde SRP ve IMRT'nin daha iyi genel sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32).

Heidenreich ve ark.'nın yaptığı vaka-kontrol çalışmasında üçten az kemik metastazı olan M1b prostat kanseri hastalarda, SRP ve neoadjuvan ADT

ve ADT tedavileri kıyaslanmış; SRP grubunun daha iyi klinik progresyonsuz sağkalım ve kanser spesifik sağkalım oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (21). Ancak bu çalışmada neoadjuvan ADT yanıtına göre hasta seçimi nedeniyle onkolojik sonuçların etkilendiği düşünülebilir. Stueber ve ark.'nın yayınladığı, SRP yapılmış oligometastatik prostat kanseri hastalardan oluşan prospektif vaka-kontrol çalışmasında, SRP'nin kastrasyona dirençli hale gelme ve genel sağkalım üzerine anlamlı bir iyileşme göstermediği bildirilmiştir; ancak hasta takip süresinin daha kısa olması ve PSA değeri düşük hastaların çalışmaya dahil edilmesi çalışma adına kısıtlılıklardandır (25).

Primer ve metastatik lezyonların tedavisi?

Radyoterapinin prostat kanseri tedavisindeki yeri geniş bir alana sahiptir; lokalize hastada küratif bir tedavi, radikal prostatektomi sonrasında adjuvan veya salvage tedavi, sistemik metastazı olan hastalarda bizzat metastaza yönelik palyatif tedavi amaçlı kullanılabilir. Yeni tanı konmuş ve daha önce tedavi almamış oligometastatik prostat kanserli hastalarda radyoterapi iyi bir seçenek olabilir. Parker ve ark.'nın 2018'de yayınlanan randomize kontrollü çalışmalarında (STAMPEDE), yeni tanı almış metastatik prostat kanseri hastalarına verilen standart ADT ($\pm$ Dosetaksel) ile radyoterapi karşılaştırılmış; radyoterapinin oligometastatik prostat kanserli grupta, genel sağ kalıma ve hastalıksız sağkalıma katkı sağladığı gösterilmiştir (33). Bu konuda yapılan bir başka çalışmada (HORRAD), metastatik prostat kanserli hastalara sadece ADT veya beraberinde radyoterapi verilerek gruplar arasında karşılaştırma yapılmış; oligometastatik alt gruplarda, radyoterapinin genel sağkalıma istatistiksel olmayan bir katkı sağladığı gösterilmiştir (34).

EBRT ve SBRT'nin kıyaslamasında, SBRT'nin etki mekanizmasının farklı olduğu, hedefe yönelik yoğunlaştırılmış radyasyon dozu ile çevre dokularının da minimal hasar gördüğü bildirilmiştir (35). Rades ve ark.'nın yaptığı çalışmada, prostat kanse-

ri metastazı nedeniyle spinal kord basısı olan 133 hastaya uygulanan EBRT sonuçlarına bakıldığında, genel sağkalıma katkısı gösterilmiştir (36). Shick ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise PET-CT'de beşten az uzak lenf nodu, kemik veya organ metastazı tespit edilen hastalara EBRT beraberinde veya neoadjuvan ADT verilmiş, 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalımı %55, klinik hastalıksız sağkalım %59 ve genel sağkalım %92 olarak bildirilmiştir (37).

Metastaza yönelik tedaviler daha çok SBRT tarafında yoğunlaşmaktadır. SBRT hakkında ilk çalışma 2009 yılında Jereczek-Fossa ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada, izole lenf nodu metastazı tespit edilen prostat kanserinde CyberKnife kılavuzluğunda SBRT sonuçları incelenmiş; ortalama 18,6 aylık takiplerinde lokal kontrolün %100 olduğu bildirilmiştir (38). Berkovic ve ark.'nın çalışmalarında ise; oligometastatik prostat kanserli hastalarda (3'ten az lenf nodu tutulumu ve kemik metastazı olan), 50 Gy SBRT tedavisi ile 2 yıllık lokal kontrolün %100, progresyonsuz sağkalımın ise %42 olduğu bildirilmiştir (39). Hastaların %42'sinde ise PSA yükselmesi veya metastazda progresyon nedeniyle ADT verilmesi gerekmiştir. Decaestecker ve ark., 3'ten az lenf nodu, kemik ve karaciğer metastazı olan 50 prostat kanseri hastasında verilen 50 Gy SBRT ile, lokal kontrol oranı 100 ay iken 2 yıllık progresyonsuz sağkalımın %35 olduğu ve ADT alımının ertelenmesi ortalamasının ise 25 ay olduğu bildirilmiştir (40). Özet olarak, SBRT hem biyokimyasal hem de klinik progresyonda gecikmeye neden olarak mükemmel lokal kontrol sağlamaktadır. Yetmediği durumlarda ise ADT (gereği halinde Dosetaksel veya Abirateron) imdadımıza yetişmektedir.

Hasta Seçimi / Sonuç

Agresif, multimodal ve küratif tedavi için oligometastatik prostat kanseri hastalarının optimal alt grubunu tanımlamak zordur. Genellikle, yaşam beklentisi uzun, performans durumu iyi ve komorbiditesi az olan hastalar uygun adaylar olabilir. Cerrahi veya radyoterapi ile hedeflenecek olan metastatik lezyon makul bir boyutta ve tedaviye uygun bir yerde

olmalıdır; böylece tedaviye bağlı olumsuz sonuçlara neden olmayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 8491–8524
2. Khoo V. Is there another bite of the cherry? The case for radical local therapy for oligometastatic disease in prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 13–14
3. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, et. al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988; 61: 195–202
4. Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, et. al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int. J Radiat Oncol* 2004; 58: 3–10
5. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, Zilli T, Muacevic A, Olivier K, et. al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naïve recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2016; 69: 9–12
6. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et.al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018; 73(2):178-211
7. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, Khodarev NN, Huang Y. MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS ONE* 2011; 6(12), e28650
8. Tamoto E, Tada M, Murakawa K, Takada M, Shindo G, Teramoto K, et. al. Gene-expression profile changes correlated with tumor progression and lymph node metastasis in esophageal cancer. *Clin. Cancer Res* 2004; 10: 3629–3638
9. Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR, Gleave ME, Graefen M, Montorsi F, et. al. Treatment of the primary tumor in metastatic prostate cancer: current concepts and future perspectives. *Eur Urol* 2016; 69: 775–787
10. Perlmutter MA, Leporn H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *Rev Urol* 2007; 9 Sup 1:S3–S8
11. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et. al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014; 65: 124–137
12. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et. al. Prostate cancer, version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 19–30
13. Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et. al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [¹⁸F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [¹⁸F]NaF PET/CT. *BJU Int* 2014; 114: 818–823
14. Cho SY, Szabo Z. Molecular imaging of urogenital diseases. *Semin. Nucl Med* 2014; 44: 93–109
15. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 226–235
16. Barchetti F, Stagnitti A, Megna V, Al Ansari N, Marini A, Musio D, et.al. Unenhanced whole-body MRI versus PET-CT for the detection of prostate cancer metastases after primary treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20 (18): 3770-3776
17. Minamimoto R, Loening A, Jamali M, Barkhodari A, Mosci C, Jackson T. Prospective Comparison of 99mTc-MDP Scintigraphy, Combined 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT, and Whole-Body MRI in Patients with Breast and Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2015; 56(12): 1862-8.
18. Metser U, Chan R, Veit-Haibach P, Ghai S, Tau N. Comparison of MRI Sequences in Whole-Body PET/MRI for Staging of Patients With High-Risk Prostate Cancer. *AJR. Am J Roentgenol*. 2019; 212(2): 377-81.
19. Lecouvet FE, Oprea-Lager DE, Liu Y, Ost P, Bidaut L, Collette L. Use of modern imaging methods to facilitate trials of metastasis-directed therapy for oligometastatic disease in prostate cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging Group. *Lancet Oncol*. 2018; 19(10): 534-545.
20. Mandel, P, Steuber T, Graefen M. Radical prostatectomy in oligometastatic prostate cancer. *Current Opinion in Urology* 2017; 27(6); 572–579.
21. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015; 193: 832–838.
22. Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, Bandini M, Rigatti P, Montorsi F, et. al. Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up. *Eur Urol* 2017; 72: 289–292.
23. Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C, Copsey B, Montorsi F, Hammerer P, et. al. A multiinstitutional analysis of perioperative outcomes in 106 men who underwent radical prostatectomy for distant metastatic prostate cancer at presentation. *Eur Urol* 2016; 69: 788–794
24. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 1170–1175
25. Steuber T, Berg KD, Røder MA, Brasso K, Iversen P, Huland H, et. al. Does cytoreductive prostatectomy really have an impact on prognosis in prostate cancer patients with low-volume bone metastasis? Results from a prospective case-control study. *Eur Urol Focus* 2017; 3: 646-649
26. Won ACM, Gurney H, Marx G, De Souza P, Patel MI. Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. *BJU Intl* 2013; 112: 250–255.
27. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014; 66: 602–603.
28. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65: 1058–1066
29. Fossati N, Trinh Q-D, Sammon J, Sood A, Larcher A, Sun M, et. al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study. *Eur Urol* 2015; 67: 3–6
30. Leyh-Bannurah S-R, Gazdovich S, Budäus L, Zaffuto E, Briganti A, Abdollah F, et. al. Local therapy improves survival in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2017; 72: 118–124
31. Løppenber B, Dalela D, Karabon P, Sood A, Sammon JD, Meyer CP, et. al. The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer on diagnosis: a National Cancer Data Base analysis. *Eur Urol* 2017; 72: 14–19.

32. Parikh RR, Byun J, Goyal S, Kim IY. Local therapy improves overall survival in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Prostate* 2017; 77: 559–572
33. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 1; 392:2353–2366
34. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2019; 75(3): 410–418.
35. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, Mayr NA, Wang JZ, Papiez L, et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 44–54.
36. Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Rudat V, Karstens JH, et al. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J Clin Oncol* 2007; 25: 50–6.
37. Schick U, Jorcano S, Nouet P, Rouzaud M, Veas H, Zilli T, et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol* 2013; 52: 1622–8.
38. Jereczek-Fossa BA, Fariselli L, Beltramo G, Catalano G, Serafini F, Garibaldi C, et al. Linac-based or robotic image-guided stereotactic radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009; 93: 14–7.
39. Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, Lambert B, Fonteyne V, Lumen N, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 27–32.
40. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, Delrue L, Fonteyne V, Claeys T, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol* 2014; 9: 135.

Prostat Kanserinde Radyonüklid Tedaviler

Mehmet Çağlar Çakıcı, Asif Yıldırım

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji A.D.

Giriş

Dünya’da her yıl yaklaşık 1 milyon erkek prostat kanseri (PK) tanısı almakta ve bunların da yaklaşık 260.000’i hayatını kaybetmektedir. Erkeklerde en sık gözlenen kanser akciğer kanseri olup ikinci sırayı da PK almaktadır [1]. PK ile ilişkili ölümlerin çoğu, sistemik veya lokal yayılmadan kaynaklanan ileri evre hastalık sonucunda meydana gelmektedir. İleri evre hastalıktaki en sık metastaz görülme yeri kemiklerdir ve bu metastazlar da kemik ağrısına yol açarak hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir. Akciğer, prostat ve meme kanserleri kemiğe metastaz gelişen tüm kanserlerin yaklaşık %80’lik bölümünü oluşturmaktadır [2].

İleri evre PK’de yeni geliştirilen ilaçların da etkisiyle metastatik kastrasyon dirençli PK (mKDPK)’inde sağkalım süreleri her geçen yıl artış göstermektedir. mKDPK için onaylanmış tedaviler; kemoterapötik ajanların yanı sıra, abirateron asetat (androjen sentezi inhibitörü), enzalutamid (androjen reseptörü antagonisti), kabazitaksel (yeni taksan kemoterapisi) ve sipuleucel-T immünoterapisi (kanseri aşısı) gibi androjen yolaklarını hedefleyen ilaçları içermektedir [3-5]. Ancak yeni ilaçlara da bir süre sonra direnç ge-

lişmekte ve bu nedenle alternatif tedavi seçenekleri aranmaktadır [6]. Bu grup hastalarda alternatif tedavi olarak, Radyum-223 (Ra-223) ile kemik lezyonlarının alfa partikül terapisi ve Lutesyum-177 (Lu-177) gibi prostat spesifik membran antijeni (PSMA) aracılı tedavilerin kullanımı artış eğilimindedir [7,8]. Bu tedaviler kansere bağlı kemik ağrısını tedavi etmek ve bazı hasta gruplarında sağkalımı artırmak için kullanılmaktadır. Hedeflenmiş radyonüklid tedavi lenfoma, melanom ve nöroendokrin tümör gibi çeşitli kanserler için de oldukça ilgi çekici ve gelişen bir tedavi seçeneğidir [9-11]. Şu ana kadar tıbbi uygulamalar için yaklaşık 200 radyoaktif izotop araştırılmış olup bunlarında 50’den azı klinikte kullanılmaktadır [12]. PK ve diğer kanser hastalarının tanı ve tedavisinde rol alan ve daha yeni adımlar atılan, bu hızlı büyüyen alan gelecekteki kanser araştırmalarında önceliklerden biri olacaktır. Bu derleme, PK tedavisinde klinik kullanımdaki teranostiklere genel bir bakış açısı edinmeyi hedeflemektedir.

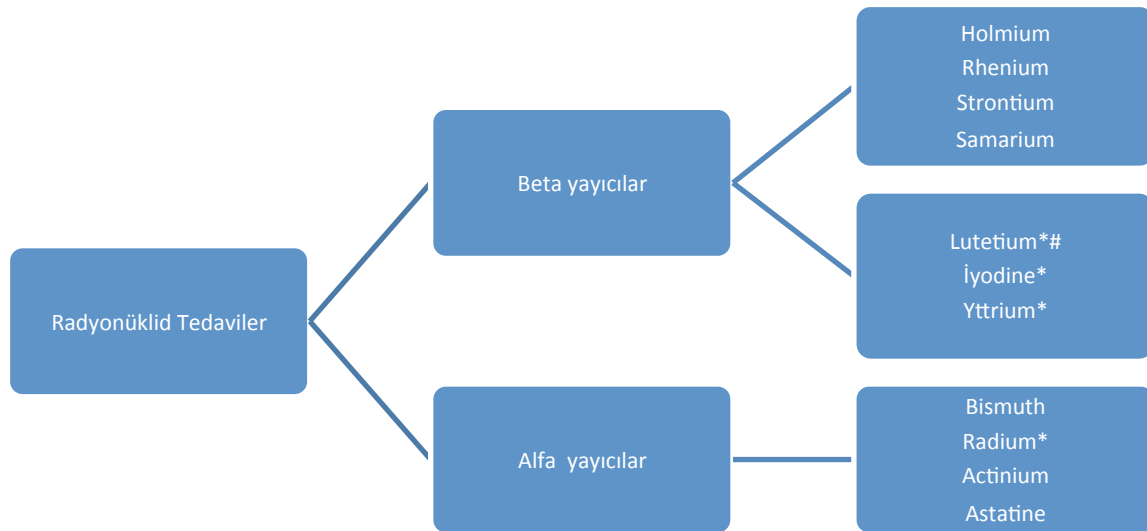
PSMA prostat epitel hücrelerinin hücre zarında bulunan 750 amino asitten oluşan 100-120 kDa’luk bir transmembran proteindir. Diğer adı folat hidrolaz I veya glutamat karboksipeptidaz II olarak bilinir. PSMA normal prostat epitelyum hücrelerinde

düşük düzeyde eksprese edilirken; lokalize PK'nin agresif tiplerinde ve mKDPK'inde yaklaşık 1000 kata varacak kadar yoğun bir şekilde eksprese edilir [13]. PSMA potansiyel bir tanı aracı olmasının yanı sıra PK olgularında PSMA pozitif tümör hücrelerine radyasyonun hedefli olarak verilebilmesi için gerekli radyoaktif moleküllere bağlanan teranostik bir ajandır [14]. Birçok çalışmada, PSMA'nın PK hücrelerindeki prognostik ekspresyonunun Gleason derecesi, hastalığın tekrarı, ilerleme ve sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [15-18]. Tüm bunlar nedeniyle PSMA, PK tanı ve tedavisinde radyofarmasötikler için uygun bir hedef olarak kullanılmıştır.

Yirmi yıldan daha fazla bir süre önce, PSMA'ya bağlanan bir monoklonal antikör olan ¹¹¹In kapromab geliştirildi ancak ticari sorunlar nedeniyle devamlılık sağlayamadı [19]. Daha yakın bir zamanda, PSMA'nın bir harici alanına bağlanan J591 gibi alternatif antikörler biraz daha başarı ile çalışılmıştır. Ancak antikör aracılı bu ajanlardan düşük etkinlik ve yüksek toksisite nedeniyle uzaklaşmıştır [20,21]. Antikör aracılı ajanlardan sonra molekülün enzim komponentinin inhibitörlerinden geliştirilen küçük molekül ağırlıklı moleküller; Ga-68, F-18, Sc-44, Lu-177, Ac-225, At-211 gibi radyonüklid ajanlarla işaretilenmiş. Bu şekilde geliştirilen birçok tedavi ve

görüntüleme radyofarmasötiği yüksek etki ve düşük toksisite nedeniyle klinik kullanıma girerek hızla yaygınlaşmıştır [22-24]. PSMA hedefli radyonüklid tedavide en sık tercih edilen PSMA ligandları PSMA-617 ve PSMA-I&T'dir [22]. PSMA hedefli radyonüklid tedaviler alfa ve beta tedavileri olarak ikiye ayrılmaktadır. Osteoblastik metastatik kemik lezyonlarını hedef alan Ra-223 ile alfa partikül tedavisi, güvenli ve etkili olduğu gösterilen ve Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan bu sınıfın ilk üyesidir [25-29]. Alfa yayıcı ²²⁵Ac-PSMA-617 ile de umut verici sonuçlar bildirilmiştir [30]. Beta tedavisinde ise en sık tercih edilen ajan Lu-177'dir. Beta yayıcı izotoplardan olan Rhenium-186, Rhenium-188, Stronsyum-89 ve Samaryum-153 radyonüklid tedavileri kemik metastazları olan hastalarda ağrı palasyasyonu için kullanılmaktadır (**figür1**). Bunlar içerisinden Lu-177'nin yüksek derecede hedefe yönelik olduğu ve yüksek doku kontrastı bulunduğu için ideal bir tedavi adayı olduğu bildirilmiştir [31].

PK'inde alfa partikül yayıcı olan Ra-223 ve beta partikül yayıcı olan Lu-177 tedavilerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır [7,8]. Beta tedavilerinin genel sağkalıma olumlu katkısı sınırlı sayıda çalışmada bildirilse de henüz kılavuzlarda olumlu sağkalım etkisi bildirilmemiştir. Ancak alfa yayıcı rad-



Figür 1. Tanı ve Tedavide Kullanılan Radyonüklid Tipleri ve Özellikleri

*: Klinik olarak kullanımda olanlar

#: Doku penetrasyonu en az olan (<2 mm)

yonüklid tedavilerden olan Ra-223'ün hem genel sağkalımda hem de semptomatik kemik metastazlı hastalarda olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir [24].

Prostat Kanserinde Sıklıkla Kullanılan Radyonüklid Ajanlar

Radyum-223 (Alfaradin)

Alfaradin mKDPK'de ve kemik metastazı olup semptomatik PK hastalarında kullanılan hedefe yönelik radyonüklid tedavilerden biridir. Kemiğe spesifik, kısa menzilli (<100 µm) alfa parçacıkları içeren bu ajan kullanılan ilk radyonüklid tedavi ajanıdır. Alfaradin radyumun radyoaktif bir izotopudur. Radyum-223 tedavisi yüksek enerjili alfa partiküllerinin tümör hücrelerini destrüksiyona uğratması temelinde etki göstermektedir. Kalsiyum ile benzer yapısından dolayı kemiklerde hidroksi apatit kristallerine bağlanır. Bu özelliğinden dolayı kemik metastazı alanında ve çevresindeki yeni oluşan kemik dokusunda toplanarak analjezik ve antiinflamatuar etki gösterdiği düşünülmüş [32]. Ra-223'ün çok yüksek olan lineer enerji aktarımı tümör hücresinin DNA'sında çift zincir kırıklarına yol açarak geri dönüşümü olmayan hasarlar yaratır ve apoptozis sürecini başlatır. Alfa parçacıklarının kısa menzilli olması sayesinde doku içerisinde gidebildiği mesafe kısa olup kemik iliği gibi diğer normal dokulara önemli bir zarar veremez [33]. Vücuttan atılımı büyük oranda gastrointestinal sistemden olan Ra-223'ün yaklaşık yarısı karaciğer gibi yumuşak dokularda absorbe olurken dörtte biri de kemikler tarafından tutulur [34]. Ra-223 tedavi pozolojisi 50 kBq/kg olup 4 haftada bir yapılır ve tedavide toplam 6 enjeksiyon önerilmektedir. 10 ml'lik flakon içinde 6 ml hazır solüsyon olarak bulunmakta olup hastaya 6,6 MBq (178 µCi) radyum-223 enjekte edilmektedir. Raf ömrü de 4 haftadır. Genellikle tolere edilebilir düzeyde yan etkilere sahip olup toksik etkileri de hafif derecededir. Yarı ömrü 11.4 gündür. Tedavi bittikten sonra önemli düzeyde radyasyon yayılımı olmaz ve hastalar genellikle normal günlük yaşamlarına devam edebilmektedirler [35].

Ra-223 ile ilgili ağırlı kemik metastazları olan mKDPK hastalarında çok sayıda çalışma yapılmıştır [33,36]. Faz III, randomize, çift kör olan çok merkezli ALSYMPCA çalışmasında, yaklaşık 3.5 aylık genel sağkalım avantajı ve çok düşük toksisite gösterildi. Bu da, alfaradinin, mKDPK ve kemik metastazı olan hastalar için yeni bir tedavi alternatifi sağlayabileceğini ortaya koydu [37]. ALSYMPCA alt grubunun yaptığı diğer çalışmalarda da Ra-223'ün hem genel sağkalım üzerinde hem de kemoterapiye hassas PK hastalarının yaşam kalitesi üzerine faydalı olduğu gösterilmiştir [33,38-40]. Ancak aynı olumlu etki visseral organ metastazı bulunan PK hastalarında gösterilememiştir. Kombine kullanımlar ile ilgili yapılan çalışmalara bakacak olursak; Sartor ve ark. tarafından yapılan çalışmada Ra-223'ün enzalutamid ve abirateron ile eş zamanlı kullanımı incelenmiştir. Bu çalışmada güvenlik ve yan etki profilleri, kombine ve kombine olmayan tedavilerde benzer olarak bulunmuştur [41]. Saad ve ark. ise; 2016 yılında yaptıkları çalışmada, Ra-223'ün diğer tedavi ajanlarıyla kombine kullanımının tek başına kullanıma göre daha olumlu sonuçlara sahip olduğunu ve daha güvenli olduğunu bildirmişlerdir [40]. Bu hastalarda genel sağkalım da kombine kullanımda daha yüksek bulunmuş. mKDPK tanılı 64 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmanın multivaryant analizinde; önceden kemoterapi almamış olmak, oligometastatik hastalığa (≤ 5 kemik metastazı) sahip olmak, bazal alkalin fosfat (ALP) değerinin 115 u/ml'nin altında olması ve Ra-223 tedavisi sonrası ALP cevabının olması sağkalımı artıran prediktif faktörler olarak bildirilmiştir [42]. Yapılan çalışmalar neticesinde, performans durumu iyi olan, visseral metastazı olmayan, daha önceden kemoterapi almamış veya almamış, semptomatik kemik metastazları olan hastalarda güncel Avrupa ve Amerika kılavuzları Ra-223'ü önermektedir [43,44]. Ra-223 tedavisi radikal prostatektomi sonrası kemik metastazlı hormona duyarlı olan PK hastalarında da faydalı olabilir. Ra-223, prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerinde düşüşe neden olma eğiliminde olmamakla birlikte ALP düzeylerinde sıklıkla bir azalma sağlamaktadır. Tümör hücrelerine karşı osteoblastlar prolifer

olduğu için Ra-223 tedavisi ile ALP düzeylerinde azalma gözlenirken; yumuşak dokudaki hastalık bu tedaviden etkilenmeyeceği için PSA düzeyinde azalma gözlenmeyebilir [45]. Türkiye’de kullanımı ruhsatlandırılmış olup 2019 yılında da geri ödeme kapsamına alınması beklenmektedir.

Sonuç olarak, Ra-223 mKDPK için FDA onayı almış ilaçlardan biri olup metastazlara bağlı yoğun kemik ağrısı bulunan hastalarda sağkalımı artırmak ve yaşam kalitesini yükseltmek için kullanılmaktadır.

Lutesyum-177

PK tedavisinde kullanılan radyonüklid tedavi için uygun özelliklere sahip beta partikül yayıcı bir ajandır. Beta yayıcı radyonüklidler içerisinde en sık kullanılan ajandır. En sık kullanılan ajan olmasının nedenleri arasında PSMA’nın renal tübüllerde ekspresyon göstermesi, glomerüllere sınırlı radyasyon vermesi ve doku penetrasyonunun 2 mm’nin altında olması nedeniyle daha az nefrotoksisite göstermesi sıralanabilir. Aynı zamanda kemik iliği toksisitesinin de sınırlı olması bu ajanı PSMA hedefli beta tedavide ön sıralara taşımıştır [22]. PSMA-617 ve PSMA-I&T ligandları Lu-177 ile kolaylıkla işaretlenebilmektedir ve tümör hücresine radyasyon uygulanabilmektedir [46]. PSMA’ya bağlı Lu-177 içinde bulunduğu hücrede yarı ömrü olan 6,7 gün kadar kalır ve etkisini bulunduğu dokunun radyosensitivitesi belirlemektedir [47].

Lu-177 tedavisinin güvenliği ve etkinliği ile ilgili ilk klinik veriler; kemoterapi, ikinci kuşak antiandrojenler ve radyum-223 gibi geleneksel tedavilerde başarısız olmuş mKDPK hastalarında retrospektif olarak yapılmış heterojen çalışmalardan edinilmiştir [48-50]. Bu çalışmalardaki hastaların %30-60’ında PSA cevabının %50’den fazla olduğu bildirilmiştir. Calopedos ve ark. tarafından 2017’de yayınlanan 300 hastayı kapsayan bir meta-analizde hastaların yaklaşık %70’inde PSA cevabı olduğunu ve 2/3’ünde PSA’da %50’den fazla düşüş olduğunu bildirdiler [51]. Bu çalışmalarda kanser spesifik ve genel sağkalım verileri sınırlıdır. Rahbar ve ark. Lu-177 te-

davisi alan hastalarda yaklaşık 10 aylık bir süre farkla genel sağkalımda istatistiksel anlamlı bir uzama olduğunu bildirmişlerdir [52]. Ahmadzadehfar ve ark. da genel sağkalımda uzama bildirmişlerdir [53]. PK tanısı olan 69 hastayı içeren yine benzer bir çalışmada da, ALP değerinin 220 U/l’nin altında olmasının ve Lu-177 tedavisinin ilk dozu sonrası PSA cevabı olmasının; genel sağkalımın uzaması açısından prediktif faktörler olduğu gösterilmiştir [54].

Lu-177 uygulamasında en sık yavaş bolus intravenöz enjeksiyon kullanılmakla birlikte intravenöz yavaş infüzyon da kullanılmaktadır. İki yöntemde de böbrekte birikimi önlemek açısından hidrasyon önerilmektedir. Tedavi dozu 3-8 GBq arasında uygulanmaktadır. Her uygulamada 6 ve 7,4 GBq Lu-177 PSMA-617 kullanılarak yapılan tedavilerin benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Genellikle önerilen 4-6 kürlük tedavi protokolüdür [55]. Tedavi ruhsatlı radyonüklit tedavi odalarında uygulanmalı ve yaklaşık 2 gün hospitalizasyon önerilmektedir [56]. Komplikasyonlar literatür eşliğinde incelendiğinde sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte yan etkileri de tolere edilebilir düzeyde görünmektedir. Çok merkezli Lu-177 tedavisi alan 145 hastanın retrospektif dahil edildiği bir çalışmada anemi, trombositopeni ve lökopeninin yer aldığı derece 3 ve 4 hematolojik toksisite totalde %12 oranında gözlenmiş [55]. Bir başka retrospektif çalışmada da Brauer ve ark. 59 hastada %3 oranında derece 3 ve 4 hematolojik toksisite bildirilmiştir [54].

Yapılan güncel çalışmalar, Lu-177 tedavisine uygun hastaları belirlemek için Gallium-68-PSMA Pozitron Emisyon Tomografisini kullanmaktadır. Ancak bu yöntemle belirlenen hastalar için henüz kesinleşmiş bir PSMA ekspresyonu eşik değeri bulunmamaktadır. En uygun hasta kriterlerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. PSMA ekspresyonunun daha yüksek olduğu ve daha erken dönemde Lu-177 kullanılması tedavinin etkinliğini artırabilir. Yine, Nonnoken ve ark. tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi poli ADP riboz polimeraz inhibitörleri gibi radyosensitiviteyi artıran ve sitotoksik olan ilaçlar Lu-177’nin etkinliğini artırabilir [57]. Androjen baskılama tedavisi altındaki

hastalarda artmış PSMA ekspresyonu nedeniyle bu tedaviyle Lu-177 kombinasyonu sinerjistik etki göstermektedir [58]. Lu-177 ile ilgili uzun dönemli takip içeren etkinlik ve yan etki bildiren çalışmalar henüz literatürde sınırlı sayıdadır. 2018 yılı başında nöroendokrin tümörler için FDA (Food Drug Administration) onayı alınmış olup PK'de kullanılmak üzere 2019 yılı başında henüz onayı bulunmamaktadır. Türkiye'de ise ruhsatlandırılmış ve geri ödeme kapsamına alınmıştır.

Actinium-225

2013 yılında JRC Karlsruhe tarafından geliştirilen Actinium-225 etiketli türev olan, 225Ac-PSMA-617 radyonüklid ajanı bir alfa partikül yayıcıdır. mKDPK hastalarında önceki ağır tedavilerden sonra kullanılarak dikkate değer bir terapötik etkinlik göstermiştir [59]. Bu ajana ait veriler sınırlı olmakla birlikte, Güney Afrika'da yapılan 17 kemoterapi duyarlı metastatik PK hastasının ortanca 13 aylık takip süresine sahip olduğu bir çalışmada Ac-225 ile remisyonun sağlanabileceği bildirilmiştir [60]. Bir başka çalışmada da, öncesinde başka tedaviler almış mKDPK olan 40 hastaya, üç siklus Ac-225 tedavisi verildikten sonra etkinliği incelenmiş. Bu retrospektif çalışmada, dikkat çekici PSA yanıtı ve anti-tümör aktivitesini gösteren radyolojik yanıt gösterildi [59]. Mevcut veriler ışığında bir alternatif olsa da, uzun süreli takip ve yan etki profilini de içeren geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Abirateron, enzalutamid, apalutamid, dosetaksel, kabazitaksel, sipuleucel-T ve radyum gibi sağkalımı artıran yeni tedaviler hastalar için umut verici olmasına rağmen, bu ajanların sağkalım avantajları aylar ile ölçülebilmektedir. Bu nedenle de, mKDPK, morbidite ile ilişkili olarak ölümcül bir durum olmaya devam etmektedir. mKDPK, tedavisinde kullanılan ajanların temel amacı her ne kadar genel sağkalımı uzatmak olsa da aynı zamanda hastanın hayat kalitesini artırmak da amaçlarından biridir.

Günümüzde tıp ve özellikle onkoloji alanı hedefe yönelik tedavilere yönelmektedir. Bu alanda teranostikler nükleer tıbbın en eski günlerine dayanan ilgi çekici bir gruptur. Bireyselleşmiş tedavide hastalar için en uygun yaklaşımı seçmek için birçok nükleer ajan kullanılmıştır. PSMA tabanlı radyonüklid tedavi, günümüzde mKDPK'de uygulanmakta olan teranostik bir tedavi yaklaşımıdır. PSMA teranostikleri PK'li hastaların bireyselleştirilmiş tedavisinde hedefe yönelik yeni bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır. Özellikle kemiğe metastatik hastalıklarda, kemiğe spesifik radyonüklid tedavinin birçok önemli avantajı bulunmaktadır. Bunlar; birden fazla hastalık bölgesini aynı anda tedavi edebilme, uygulama kolaylığı olması, tekrarlanabilirlik ve diğer tedavilerle potansiyel kombinasyondur. mKDPK'nin kemik metastazı ile ilişkili tedavisinde sadece alfa yayıcı radyonüklidler değil beta yayıcı ajanların da tedavi alternatifleri arasına girdiği ve son zamanlarda bu ajanların hastaların sağkalımını da uzattığı bildirilmiştir [27].

Lu-177 ile radyonüklid tedavi PK'li metastatik hastalar için ümit verici bir tedavi gibi görünmektedir. Yapılan retrospektif birkaç çalışma tedavinin etkili olduğundan ve düşük toksisiteye sahip olduğundan bahsetmektedir. Yapılan çalışmalar ve literatürdeki veriler sınırlı olduğu için bu konuda alınacak uzun bir yol bulunmaktadır. Bu tedavilerin, erken aşamalarda ve/veya abirateron ve enzalutamid gibi daha yeni antiandrojenik ilaçlarla birlikte kullanılması merak konusu olup gelecekte yapılacak yüksek volümlü çalışmalar ile değerlendirilmelidir. Mevcut diğer tedavi seçenekleri ile birlikte kullanımının radyonüklid tedavilerin başarısına etkisini değerlendirmek için prospektif, çok merkezli ve yüksek volümlü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca PSMA teranostiklerinin etkilerinin ve karşılaştırmalı maliyet-fayda analizinin belirlenmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer radyonüklid ajanlarla ilgili de literatürde az hasta sayılı çalışmalar bulunmaktadır ancak kılavuzlarda yer alabilmesi için kanıt düzeyi yüksek verilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. GLOBOCAN Fast Stats 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer*. 1987;55:61–6.
- Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, Heidenreich A, Sternberg CN, Tombal B, et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European expert consensus panel. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1617–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.010>
- Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP. Treating patients with metastatic castration resistant prostate cancer: a comprehensive review of available therapies. *J Urol* 2015; 194: 1537–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.106>
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb;65:467–79. doi: [10.1016/j.eururo.2013.11.002](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.002). PMID: 24321502.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014 Jan;65:124–37. doi: [10.1016/j.eururo.2013.09.046](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.046). PMID: 24207135.
- von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, et al.; Third-line treatment and (177)Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Mar;45:496–508. doi: [10.1007/s00259-017-3895-x](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3895-x). PMID: 29247284.
- Zang J, Fan X, Wang H, Liu Q, Wang J, Li H, et al. First-in-human study of (177)Lu-EB-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jan;46:148–158. doi: [10.1007/s00259-018-4096-y](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4096-y). PMID: 30090965.
- Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jan;42:5–19. doi: [10.1007/s00259-014-2893-5](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2893-5). PMID: 25273832.
- van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, de Herder WW, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEPNETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jan;172:R1–8. doi: [10.1530/EJE-14-0488](https://doi.org/10.1530/EJE-14-0488). PMID: 25117465.
- Kraeber-Bodéré F, Bodet-Milin C, Rousseau C, Eugène T, Pallardy A, Frampas E, et al. Radioimmunoconjugates for the treatment of cancer. *Semin Oncol*. 2014 Oct;41:613–22. doi: [10.1053/j.seminoncol.2014.07.004](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.07.004). PMID: 25440606.
- American Nuclear Society: Medical use of radioisotopes, 2014. www.nuclearconnect.org.
- Hofman MS, Iravani A, Nzenza T, Murphy DG. Advances in Urologic Imaging: Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand PET Imaging. *Urol Clin North Am*. 2018 Aug;45(3):503–524. doi: [10.1016/j.ucl.2018.03.016](https://doi.org/10.1016/j.ucl.2018.03.016). PMID: 30031469.
- Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 Jun;19(6):825–833. doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0). PMID: 29752180.
- Minner S, Wittmer C, Graefen M, Salomon G, Steuber T, Haese A, et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate*. 2011 Feb 15;71(3):281–8. doi: [10.1002/pros.21241](https://doi.org/10.1002/pros.21241). PMID: 20809553.
- Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, Fiorentino M, Lis R, Hendrickson WK, et al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Dec;22:2354–63. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-13-0668](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0668). PMID: 24130224.
- Goffin KE, Joniau S, Tenke P, Slawin K, Klein EA, Stambler N, et al. Phase 2 Study of (99m)Tc-Trofolostat SPECT/CT to Identify and Localize Prostate Cancer in Intermediate- and High-Risk Patients Undergoing Radical Prostatectomy and Extended Pelvic LN Dissection. *J Nucl Med*. 2017 Sep;58:1408–1413. doi: [10.2967/jnumed.116.187807](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.187807). PMID: 28302763.
- Meißner S, Janssen JC, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, Hamm B, et al. Potential of asphericity as a novel diagnostic parameter in the evaluation of patients with (68)Ga-PSMA-HBED-CC PET-positive prostate cancer lesions. *EJNMMI Res*. 2017 Oct 23;7:85. doi: [10.1186/s13550-017-0333-9](https://doi.org/10.1186/s13550-017-0333-9). PMID: 29058157.
- Sodee DB, Nelson AD, Faulhaber PF, MacLennan GT, Resnick MI, Bakale G. Update on fused capromab pendetide imaging of prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2005;3:230–8.
- Vallabhajosula S, Nikolopoulou A, Jhanwar YS, Kaur G, Tagawa ST, Nanus DM, et al. Radioimmunotherapy of metastatic prostate cancer with 177Lu-DOTA-huJ591 anti prostate specific membrane antigen specific monoclonal antibody. *Curr Radiopharm* 2016; 9:44–53.
- Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Durack JC, Lyashchenko SK, Cheal SM, Beylertgil V, et al. A phase I/II study for analytic validation of 89Zr-J591 immunoPET as a molecular imaging agent for metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5277–85.
- Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium (177) PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci*. 2017 Mar;64(1):52–60. doi: [10.1002/jmrs.227](https://doi.org/10.1002/jmrs.227). PMID: 28303694.
- Pfestroff A, Luster M, Jilg CA, Olbert PJ, Ohlmann CH, Lassmann M, et al. Radionuclide Therapy Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Current status and future perspectives of PSMA-targeted therapy in Europe: opportunity knocks. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Dec;42(13):1971–5. doi: [10.1007/s00259-015-3186-3](https://doi.org/10.1007/s00259-015-3186-3). PMID: 26373947.
- Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, Poeppel TD, van den Broek SA, Rosenbaum-Krumme S, et al. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics*. 2015 Oct 18;5:1388–401. doi: [10.7150/thno.13348](https://doi.org/10.7150/thno.13348). PMID: 26681984.
- Iagaru AH, Mittra E, Colletti PM, Jadvar H. Bone-targeted imaging and radionuclide therapy in prostate cancer. *J Nucl Med* 2016; 57(Suppl 3): 19S–24. doi: <https://doi.org/10.2967/jnu-med.115.170746>
- Langsteger W, Rezaee A, Pirich C, Beheshti M. 18F-NaF-PET/CT and 99mTc-MDP bone scintigraphy in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Semin Nucl Med* 2016; 46: 491–501. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.07.003>
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223

- and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369:213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
28. Kluetz PG, Pierce W, Maher VE, Zhang H, Tang S, Song P, et al. Radium Ra 223 dichloride injection: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res*. 2014 Jan 1;20:9-14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2665. PMID: 24190979.
 29. Buroni FE, Persico MG, Pasi F, Lodola L, Nano R, Aprile C. Radium-223: Insight and Perspectives in Bone-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Nov;36:5719-5730. PMID: 27793893.
 30. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC with 225Actinium-PSMA-617: Swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor-control. *J Nucl Med* 2018; DOI: 10.2967/jnumed.117.203539.
 31. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. 68Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med* 2015;56:1169-76.
 32. Salmon PL, Onischuk YN, Bondarenko OA, Lanyon LE. Alpha-particle doses to cells of the bone remodeling cycle from alpha-particle-emitting bone-seekers: indications of an antiresorptive effect of actinides. *Radiat Res*. 1999 Dec;152(6 Suppl):S43-7. PMID: 10564935.
 33. Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12:6250-6257. PMID: 17062709.
 34. ICRP. Publication 67: Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: part 2 ingestion dose coefficients. *Ann ICRP* 1992;22.
 35. Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of 223Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jan;40:207-12. doi:10.1007/s00259-012-2265-y. PMID: 23053328.
 36. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48:678-86. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.023. PMID: 22341993.
 37. Lewington V, Lamey R, Staudacher K, Vogelzang N. Radium-223 chloride: radiation safety, tolerability, and survival gain in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases. *J Nucl Med* 2012;53:222.
 38. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):868-74. doi: 10.1093/annonc/mdw065. PMID:26912557.
 39. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15:1397-406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. PMID: 25439694.
 40. Saad F, Carles J, Gillessen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, et al. Radium-223 International Early Access Program Investigators. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17:1306-16. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5. PMID: 27473888.
 41. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Petrenciuc O, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate*. 2016 Jul;76:905-16. doi: 10.1002/pros.23180. PMID: 27004570.
 42. Wong WW, Anderson EM, Mohammadi H, Daniels TB, Schild SE, Keole SR, et al. Factors Associated With Survival Following Radium-223 Treatment for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Dec;15(6):e969-e975. doi:10.1016/j.clgc.2017.04.016. PMID: 28545997.
 43. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Apr;71:630-642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002. PMID: 27591931.
 44. Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Jarrard DF, Resnick MJ, Cookson MS. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. *J Urol*. 2018 Dec;200:1264-1272. doi: 10.1016/j.juro.2018.07.090. PMID: 30086276.
 45. Nome R, Hernes E, Bogsrud TV, Bjørø T, Fosså SD. Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. *Scand J Urol*. 2015 Jun;49:211-7. doi:10.3109/21681805.2014.982169. PMID: 25515952.
 46. Yordanova A, Eppard E, Kürpig S, Bundschuh RA, Schönberger S, Gonzalez-Carmona M, et al. Theranostics in nuclear medicine practice. *Onco Targets Ther*. 2017 Oct 3;10:4821-4828. doi: 10.2147/OTT.S140671. PMID: 29042793.
 47. Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S, Hofman MS. Prostate-specific membrane antigen theranostics: therapy with lutetium-177. *Curr Opin Urol*. 2018 Mar;28:197-204. doi: 10.1097/MOU.0000000000000486. PMID: 29278583.
 48. Ahmadzadehfard H, Eppard E, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, Schlenkhoff CD, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with 177Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2016 Mar 15;7:12477-88. doi:10.18632/oncotarget.7245. PMID: 26871285.
 49. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, Delker A, Böning G, Gildehaus FJ, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2017 Jan 10;8:3581-3590. doi: 10.18632/oncotarget.12240. PMID: 27683041.
 50. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, et al. (177)Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jan;44:81-91. PMID: 27506431.
 51. Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L, Woo HH. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Sep;20:352-360. doi: 10.1038/pcan.2017.23. PMID: 28440324.
 52. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, Avramovic N, Claesener M, Stegger L, et al. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic

- Castration Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016 Jul;41:522-8. doi: 10.1097/RLU.0000000000001240. PMID: 27088387.
53. Ahmadzadehfah H, Wegen S, Yordanova A, Fimmers R, Kürpig S, Eppard E, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [(177)Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44:1448-1454. doi: 10.1007/s00259-017-3716-2. PMID: 28488028.
 54. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ, Schäfers M, Bögemann M, et al. (177)Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Sep;44:1663-1670. doi: 10.1007/s00259-017-3751-z. PMID: 28624848.
 55. Rahbar K, Ahmadzadehfah H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, et al. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2017 Jan;58:85-90. doi: 10.2967/jnumed.116.183194. PMID: 27765862.
 56. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK). Radyonüklit tedavisi gören hastaların taburcu edilmesine ilişkin kılavuz RSGD-KLV-009 (Rev.1). Ankara, 2018.
 57. Nonnekens J, van Kranenburg M, Beerens CE, Suker M, Doukas M, van Eijck CH, et al. Potentiation of Peptide Receptor Radionuclide Therapy by the PARP Inhibitor Olaparib. *Theranostics*. 2016 Jul 18;6(11):1821-32. doi:10.7150/thno.15311. PMID: 27570553.
 58. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, Ryan CJ, et al. 68Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med*. 2017 Jan;58:81-84. doi:10.2967/jnumed.116.181800. PMID: 27660139.
 59. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC with ²²⁵Actinium-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor-control. *J Nucl Med*. 2018;59:795–802. doi: 10.2967/jnumed.117.203539.
 60. Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, Reyneke F, Lawal I, Lengana T, et al. (225)Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jan;46(1):129-138. doi: 10.1007/s00259-018-4167-0. PMID: 30232539.

Metastatik Kastrasyon Rezistan Prostat Kanseri Tedavisi

Fatih Teker

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Metastatik prostat kanseri ortalama 18-24 ay içinde androjen deprivasyonuna (ADT) direnç geliştirerek kastrasyon rezistan (KRPK) hale gelir. Prostat kanseri hücrelerinin nasıl kastrasyona dirençli hale geldiği tam olarak bilinmemektedir. Ancak kastrasyon sensitif prostat kanseri (KSPK) ile kıyaslandığında KRPK nin daha kötü seyirli olduğu ve sağkalım süresinin daha kısa olduğu bilinmektedir (1). Birçok mekanizmanın kastrasyon direncinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan en iyi tanımlanmış olanları androjen reseptörü (AR) aşırı ekspresyonu, AR hipersensitivitesi, AR mutasyonu, koaktivatörlerde gelişen mutasyonlar, androjen-den bağımsız reseptör aktivasyonu, AR varyantları (ARVs) dır (2). Kastrasyon dirençli hastalıkta serum androjen seviyelerinin çok düşük olmasına rağmen hastalığın ilerlemesi, kastrasyon sensitif hastalığa göre intratümöral androjen seviyelerinin yükselmesi ve androjen reseptör ekspresyonunun artması ile açıklanmıştır (2,3).

Metastatik KRPK (mKRPK) tanımı, ADT altında serum testosterone <50 ng/dl iken en az 1 hafta ara ile bakılan ardışık 3 prostat spesifik antijen (PSA) ölçümünde nadir'e göre %50'den fazla artış olup

PSA'nın 2 ng/ml'nin üzerinde olması veya tüm vücut kemik sintigrafisinde 2 ya da daha fazla yeni kemik lezyonu olması ya da Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterlerine göre yeni gelişen yumuşak doku lezyonu görülmesidir (4). Kastrasyon direnci gelişen birçok hastada hala androjen reseptörü aktif olduğundan dolayı American Society of Clinical Oncology (ASCO), the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care ve diğerleri tarafından ADT ne devam edilmesi önerilmektedir.

mKRPK' de eskiden sıklıkla uygulanan withdrawal ve sekonder hormonal manüplasyonlar kısıtlı yararı nedeniyle günümüzde terk edilmeye başlanmıştır. Bu nedenle sekonder hormonoterapide kullanılan ajanlara bu yazıda değinilmeyecektir.

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde (mKRPK) 2010 yılına kadar sağkalım yararı gösterilmiş tek ajan dosetaksel iken, yeni gelişmelerle birlikte sağkalım avantajı sağlayan yeni tedaviler ortaya çıkmıştır. Bu tedavilerin sağkalım faydaları gösterilmiş olsa da birbirleriyle olan etkileşimleri, capraz dirençleri, ardışık kullanımları ile ilgili yeterli kanıt henüz mevcut değildir. Bu tedaviler önce do-

setaksel sonrası dönemde denenmiş, etkili olduğu bulunduğundan sonra dosetaksel öncesi çalışmaları yapılmıştır. mKRPK de kullanılan ve yakın zamanda kullanıma girmesi beklenen tedavilerin etkinliği, ardışık kullanımları, hangi hastada ve hangi durumlarda kullanılabileceğiyle ilgili bilgiler güncel literatur ışığında anlatılmıştır. Yazıda çalışmalar kronolojik sırasına bakılmaksızın mKRPK tedavisinde kullanım sırasına göre anlatılmıştır.

Birinci Basamak Sistemik Tedaviler

1. Basamakta Dosetaksel: Dosetaksel, porsuk ağacı kabuğundan ekstrakte edilen taksan grubu bir kemoterapötik ajandır. Hücre iskeletini destekleyen mikrotübülleri depolimerize edip hücre döngüsünde mitozda arreste yol açarak etki gösterir. TAX 327 çalışması 2004 yılında yapılmış referans çalışması olup (n=1006) dosetakselin üç haftada bir 75 mg/m² ve haftada bir 30 mg/m² dozlarının mitoksantron ile karşılaştırıldığı çalışmadır. Dosetaksel üç haftada bir verildiğinde genel sağkalım (OS) 18,9 ay, haftalık verildiğinde 17,3 ay iken mitoksantron kolunda 16,4 ay olarak bulunmuştur (p<0.001). Sekonder sonlanım noktaları olan >%50 PSA düşüşü, ağrıda azalma ve yaşam kalite skorlarında iyileşme açısından da 3 haftada bir dosetaksel, mitoksantron göre üstün bulunmuştur (5).

Yine aynı yıl sonuçları açıklanan SWOG 9916 çalışmasında (n=770) ise dosetaksel 60 mg/m²+estramustin ve mitoksantron+prednizolon karşılaştırılmış. Primer sonlanım noktası olan genel sağkalımda sırasıyla 17,5 aya karşın 15,6 ay üstünlük (p=0,02) ve 1,9 aylık bir sağkalım avantajı gösterilmiştir. Sekonder sonlanım noktalarına bakıldığında ise progresyonsuz sağkalım sırasıyla 6,3 ay, 3,2 ay (p<0,001), objektif tümör boyutu yanıt oranları %17, %11 (p=0,30), >%50 PSA düşüşü ise %50, %27 (p<0,001) saptanmış. Docataxel kullanımına bağlı oluşan yan etkilere bakıldığında en sık gözlenenlerin (Tax 327 ve SWOG'da sırasıyla); kardiyovasküler toksisite (%10 vs %47), hematolojik toksisite (%32 vs %53) ve nöropati (%30 vs %23) şeklinde olduğu görülmüştür (6).

TAX 327 çalışmasında dosetaksel ağrı palyasyonu ve yaşam kalitesi yönünden avantajlı bulunurken, SWOG 9916 çalışmasında estramustine bağlı yüksek toksisite nedeniyle yaşam kalitesine katkı gösterilemedi. Bu çalışmaların sonucunda dosetaksel+prednizolon birçok klavuz tarafından mKRPK de standart tedavi olarak kabul edildi.

Her iki çalışmada da progresyon gelişmeyen hastalarda 10 küre kadar dosetaksel verilmişse de tedavi süresinin, tedavi yararı ve toksisite durumuna göre tayin edilmesi ve özellikle birikici toksisite olan nöropatiye dikkat edilmesi önerilmektedir. Dosetaksel alan hastalarda izole PSA artışı progresyon için tek kriter olarak değerlendirilmemeli, klinik ve görüntüleme yöntemleriyle mutlaka konfirme edilmelidir. Prostate Cancer Working Group 2 önerisi de kemoterapi alanlarda PSA yanıtı için minimum 12 hafta beklenmesi ve radyolojik ya da klinik progresyon olmadan sadece PSA yanıtına göre tedavinin erken sonlandırılmaması yönündedir.

1. Basamakta Abirateron Asetat: Yeni jenerasyon androjen biyosentez inhibitörü olan abirateron asetat sitokrom p450c17 üzerinden etki göstererek 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzimlerini bloke ederek androjen üretimini baskılar. Klasik hormonal tedaviler sadece testis kaynaklı androjen üretimini baskılamaktadır. Ancak total androjenin yaklaşık %10'u adrenal bezden ve tümör dokusundan kaynaklandığından, bu androjen tümör proliferasyonuna neden olabilir. Abirateron asetat ise vücuda girdiğinde aktif metaboliti olan abiraterona dönüşerek hem testis hem adrenal hem de tümör dokusundan kaynaklanan androjen üretimini baskılayarak daha etkili bir androjen blokajı sağlar. Kortizol sentezinde de aynı enzim olan 17 alfa hidroksilaz rol aldığından kortizol de üretilmez. Abirateron alan bir hastaya günlük 10 mg prednizolon verildiğinde vücudun ihtiyacı olan bazal kortizol replasmanı sağlanmış olur. Kolesterol metabolizmasında üç yoldan ikisi inaktive edildiğinde üçüncü yolak yani aldosteron sentezi hızlanır. Aşırı üretilen aldosteron fazla su ve sodyum tutup potasyumu attığından ödem ve hipokalemiye neden olur.

Kemoterapi almamış mKRPK hastalarında abirateronun etkinliğinin araştırıldığı COU-AA-302 çalışmasına ECOG performans durumu 0-1 olan, asemptomatik ya da hafif semptomatik, viseral metastazı olmayan hastalar dahil edildi. Bir kola abirateron astetat (AA) 1000 mg/gün + prednisolon, diğer kola plasebo+prednisolon verildi. Primer sonlanım noktaları olan radyolojik progresyonsuz sağkalım, abirateron grubunda 16,5 ay iken, plasebo grubunda 8,2 ay olarak bulundu. Genel sağkalım plasebo kolunda 27,2 ay iken AA kolunda ortanca değere ulaşmamıştır. Abirateron ölüm riskinde %25 azalmaya sebep olmuştur (HR: 0,75, p=0,01). Bu değer önceden tanımlanan değere ulaşmadığı için anlamlı olarak kabul edilmemiş, genel sağkalımda Abirateron lehine bir eğilim olarak yorumlanmıştır (7). AA 302 çalışmasından sonra FDA tarafından kemoterapi öncesi mKRPK hastaları için onay almıştır.

Abirateron kullanımı dosetaksel tedavisini tolere edemeyecek hastalarda ılımlı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Ayrıca abirateronun performans durumu daha fazla bozulmadan, asemptomatik veya minimal semptomatik dönemde kullanımı semptomatik olduğunda kullanımından daha çok avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte Schweizer ve ark. KDPK'da dosetaksel öncesi abirateron kullanımının, AR yolaklarının taksanlarla engellenmesine ve kros rezistans oluşumuna yol açtığını ve anti-tümör aktivitesinin sınırlandığını bildirmişlerdir (8,9). Aynı etkinin, fayda gören bir hasta grubu olmasına rağmen enzalutamid ve abirateronun ardışık kullanımında da ortaya çıkabileceği ifade edilmektedir (10). Ligand bağımlı olmayan androjen reseptör varyantların hem dosetaksel hem de enzalutamide monoterapisine dirençle ilişkili olduğu ve mKDPK'de upregüle olduğu tarif edildiğinden, bu direnç androjen reseptörü varyantlarının selektif upregülasyonundan olabilir (11). Ancak ARV7 durumunun taksanlara dirençle ilişkili olmadığı belirtilmektedir (12).

1. Basamakta Enzalutamid: Enzalutamid yeni jenerasyon androjen reseptör blokeri olup dihidrotestosteronun hem hedef hücre yüzeyinde

hem de nükleus üzerindeki reseptörlerini inhibe etmektedir. Bu inhibisyonu üç yolla yapmaktadır; dihidrotestosteronun androjen reseptörüne bağlanmasının inhibisyonu, androjen reseptörünün hücre nükleusuna translokasyonunun inhibisyonu ve DNA'ya bağlanmanın inhibisyonu. Enzalutamid klasik AR inhibitörlerinden (örn, bicalutamid) farklı olarak AR'ne daha fazla afiniteyle bağlanır ve tam bir antagonizma gösterir. Ayrıca diğer antiandrojenlerden farklı olarak AR'nün nükleer translokasyonunu da inhibe ederek malign prostat hücrelerinde apoptoza yol açar (13).

Enzalutamidin ADT sonrası 1. Basamakta etkinlik ve güvenilirliğini ölçen PREVAIL çalışmasına, COU-AA-302 çalışmasında olduğu gibi ECOG performans durumu 0-1, viseral metastazı olan hastalar da dahil edilmiş ve enzalutamid ile plasebo karşılaştırılmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktaları genel sağkalım ve radyolojik progresyonsuz sağkalım olarak belirlenmiştir. Bu çalışma plasebo kolundaki aşırı ölümler nedeniyle erken sonlandırılmış ve sonuçlarının açıklanması istenmiştir. PREVAIL çalışması sonunda genel sağkalım enzalutamid grubunda 32,4 ay, plasebo grubunda ise 30,2 ay olarak saptandı (p<0,0001) ve enzalutamidin plaseboya göre ölüm riskini %29 azalttığı görüldü. Diğer primer sonlanım noktası olan radyolojik progresyonsuz sağkalım oranı ve sekonder sonlanım noktaları olan; kemoterapi başlangıcına kadar geçen süre, ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen süre, yumuşak doku lezyonlarında cevap oranları, PSA progresyonuna kadar geçen süre, PSA cevap oranları ve yaşam kalite skorları yönünden de enzalutamid istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün bulundu. Çalışmada enzalutamidle en sık gözlenen yan etkiler ise halsizlik ve hipertansiyon idi (14).

1. Basamakta Kabazitaksel: Kabazitakselin birinci basamakta etkinliğinin araştırıldığı FIRSTANA çalışmasında (n=1,168) ADT sonrası KRPK hastalarında kabazitakselin 20 mg/m² veya 25 mg/m² dozları dosetaksel 75 mg/m² ile sağkalım yönünden karşılaştırıldı. Genel sağkalım sonuçları sırasıyla 24,5 ay, 25,2 ay ve 24,3 ay olarak bulundu. Çalışma so-

nunda kabazitakselin kemoterapi almamış mKDPK hastalarda dosetaksele kıyasla sağkalım üstünlüğü gösterilemezken 20 mg/m² ile 25 mg/m² dozlarında eşit sağkalım faydası sağladığı gösterilmiştir. Tümör yanıt oranları kabazitaksel kolunda numerik olarak fazla, ağrı yanıtı ise dosetaksel kolunda numerik olarak daha fazla idi (her ikisi de istatistiksel anlamlı değil). Her iki ajanın toksisite profillerinin farklı olduğu çalışma sonucunda görüldü.

İkinci Basamak sistemik tedaviler

Yaklaşık on yıl öncesine kadar dosetaksel sonrası progrese olan hastalar için sağkalım artışı sağlayan bir tedavi yoktu. Hastalar genellikle klinik çalışmalara yönlendirilirdi. Mitoksantron sınırlı PFS katkısı ve yüksek toksisitesi nedeniyle klinik çalışma seçeneği olmayan semptomatik hastalarda nadiren kullanılmaktaydı. Dosetaksel tedavisinden sonra geç dönemde progresyon gelişen hastalarda yeniden dosetaksel verildiğinde belli oranda PSA düşüşü sağlanabilmekteydi.

Daha sonraları kabazitaksel dataları 2010 yılında ASCO GU da açıklandığında ikinci basamakta standart tedavi haline gelecekti. Ancak toksisitesinin fazla olması rutin kullanımı önünde önemli bir engeldi. Aynı yılda FDA onayı alan sipilucel-T ise toksisitesi düşük sağkalım avantajı olmasına rağmen uygulama zorluğu nedeniyle kısıtlı kullanım alanı bulabilecekti. Zaman içinde kastrasyon direncinin daha iyi tanımlanmasıyla geliştirilen yeni androjen blokörü ilaçlar olan abirateron ve enzalutamid, hem kullanım kolaylığı hem de yan etki avantajı nedeniyle ikinci basamak mKRPK tedavisinde giderek daha fazla tercih edilmeye başlanacak böylece kabazitaksel kullanım oranları azalacaktı.

2. Basamakta Kabazitaksel: Dosetaksele benzer bir taksan derivativesi olup, Türkiye’de dosetaksel sonrası dönemde kullanımı ruhsatlandırılmış bir ajandır. Referans çalışması olan TROPIC çalışmasında dosetaksel sonrası progrese olmuş ECOG performans durumu 0-2, 755 mKRPK hastası kabazitaksel (25 mg/ m²) ve mitoksantron (12 mg/m²) kollarına

randomize edilmiş ve tüm hastalara günlük 10 mg prednisolon verilmiştir. Primer sonlanım noktası olan genel sağkalım kabazitaksel grubunda 15,1 ay iken mitoksantron grubunda 12,7 ay olarak saptanmıştır (p<0,0001). Kabazitakselin sağkalım avantajı hemen hemen tüm hasta gruplarında görülmekle beraber ECOG performans durumu 0-1 olan (2 olanlara göre) ve dosetaksel tedavisinden sonraki erken dönemde progresyon görülen hastalarda daha belirgindir. En sık yan etkiler hematopoetik sistemle ilgili olup grade 3 ve üzeri ciddi yan etkiler; en sık lökopeni (%68), nötropeni (%82) ve anemidir (%11). Febril nötropeni insidansı kabazitaksel ve mitoksantron alanlarda sırasıyla %7,5 e karşın %1,3 olarak görüldü. Non-hematolojik yan etkiler arasında ise en sık görülen yan etki diareidir (>grade 2, %6) (15). Bu sonuçlara göre kabazitakselin mitoksantrona oranla ölüm riskini %30 azalttığı görülmüştür. Genel sağkalımın yanında sekonder sonlanım noktaları olan PFS, PSA yanıt oranları ve PSA progresyonuna kadar geçen sürede de kabazitaksel lehine anlamlı farklar görülmüştür. Ağrı cevap oranları ve ağrı progresyonuna kadar geçen süre ise iki grup arasında benzer bulunmuştur (15).

Yan etkilerin 65 yaş üstünde artması nedeniyle ve kabazitakselin bu yaş grubunda granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktor ile birlikte verilmesi önerilmektedir (16).

PROSELICA çalışmasıyla ise dosetaksel sonrası progrese mKDPK hastalarında kabazitaksel 20 mg’nin 25 mg’ye kıyasla daha az etkin olmamakla birlikte daha az toksik olduğu gösterilmiştir (17).

2. Basamakta Abirateron Asetat: Abirateronun mKDPK’de genel sağkalım katkısı birinci basamakta olduğu gibi ikinci basamakta da gösterilmiştir. COU-AA-301 çalışmasında (n=1195) mKDPK tanılı hastalarda dosetaksel sonrası ikinci basamak tedavi olarak abirateronun plaseboya sağkalım üstünlüğü araştırıldı. Ortanca 20,2 aylık takip sonrası her iki grupta prednizon ile kombine kullanılan abirateron plaseboya göre medyan genel sağkalımda anlamlı artış sağlandı (OS 15,8 aya, 11,2 ay HR: 0,74 p<0,0001). Sonuçları 2012 de açıklanan

çalışma sonuçlarına göre abirateron asetat 4,6 aylık bir sağkalım artışı ve ölüm riskinde %26 azalma sağladı. PSA progresyonuna kadar geçen süre (8,5 aya karşın 6,6 ay $p<0,0001$), radyolojik progresyonsuz sağkalım (5,6 aya karşın 3,6 ay $p<0,0001$) ve PSA cevap oranları (%29,5'e karşın %5,5 $p<0,0001$) gibi sekonder sonlanım noktalarının tümünde abirateron plaseboya üstün bulundu. Abirateron ile yan etkiler çoğunlukla grade 1-2 olup genellikle mine-rolokortikoid fazlalığına bağlı yan etkilerdi. En sık görülen grade 3-4 yan etkiler ise; %2 hipertansiyon, %4 hipopotasemi ve %1 ödem olarak rapor edildi (18). Güncel NCCN klavuzunda da dosetaksel sonrası progresyon gelişen mKRPK hastalarda abirateron kategori-1 düzeyinde önerilmektedir.

2. Basamakta Enzalutamid: Dosetaksel sonrası progresyon gelişen hastalarda ikinci basamak tedavide etkinliğinin değerlendirildiği AFFIRM çalışmasında ($n=1199$) 160 mg/gün enzalutamid plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma planlanan 520 ölüm sonrası ara analizde sonlandırılmış ve ortanca 14,4 aylık takipte primer sonlanım noktası olan genel sağkalım enzalutamid grubunda 18,4 ay plasebo grubunda ise 13,6 ay ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Radyolojik progresyonsuz sağkalım enzalutamid grubunda 8,3 aya karşı plasebo grubunda 2,9 ay ($p<0,001$), $\geq$ %50 PSA cevap oranları %54'e karşın %2 ($p<0,001$), yumuşak doku cevap oranları %29'a karşın %4 ($p<0,001$), yaşam kalite skorlarında iyileşme oranları %43'e karşın %18 ($p<0,001$), PSA progresyonuna kadar geçen süre 8,3 ay–3,0 ay ($p<0,001$) ve ilk iskelet sisteminde olaya kadar geçen süre 16,7 aya karşın 13,3 ay ($p<0,001$) gibi sekonder sonlanım noktalarının tümünde yine enzalutamid plaseboya karşı üstün bulunmuştur. Enzalutamide bağlı görülen en sık yan etkiler halsizlik, diare, sıcak basmaları, kas ve iskelet sistemi ağrıları ve baş ağrısı olmakla birlikte grade 3-4 yan etkiler plasebo grubuna oranla enzalutamid kullananlarda daha az görülmüştür. Bunların yanında çalışmada enzalutamid alan 5/800 hastada (%0,6) nöbet görülürken, plasebo grubunda nöbet geçiren hiç hasta olmamıştır. Enzalutamidin PSA cevabında (%54 vs %2), PSA progresyonuna

kadar geçen sürede (8.3 vs 3 ay) ve genel sağkalımda (18.4 vs 13.6 ay) anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (19). NCCN klavuzunda da dosetaksel sonrası progresyon gelişen mKRPK hastalarda enzalutamid kategori-1 düzeyinde önerilmektedir.

Radyum-223

Metastatik KDPK hastalarının büyük çoğunluğunda kemik metastazları saptanırken, bu durum, ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Kemik modifiye edici ajanlardan ne bisfosfonatlar ne de RANKL inhibitörü denosumabın sağkalım faydası gösterilememiştir (20).

Radyum-223 kalsimimetik bir ajan olup kemik mineral dokusuna kalsiyum gibi nüfuz ederek hidroksiapetit ile birleşir ve alfa partikül yayar. Radium 223'den yayılan α -partiküller DNA çift-sarmal kırıkları yaparak etki eder. Ra-223, etkinliği 2013 yılında yayınlanan faz 3 çalışma (ALSYMCA) ile gösterilen kemiğe özgü tek tedavidir (21). ALSYMCA çalışmasına ($n=921$) KRPK'li visceral metastazı olmayan, iki veya daha fazla kemik metastazlı, ECOG performans skoru 0-2 olan, dosetaksel sonrası progresse olmuş ya da dosetaksel tedavisine uygun olmayan mKRPK hastalar dahil edilmiş. Hastalar 50kBq/kg ayda 1 toplam 6 enjeksiyon Ra-223 ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Tüm hastaların standart tedavilerine devam etmelerine izin verilmiş. Primer sonlanım noktası olan genel sağkalım radyum-223 tedavi grubunda 14,9 ay saptanırken, plasebo grubunda 11,3 ay olarak saptanmış ($p<0,001$). İlk iskelet ilişkili olaya kadar geçen süre (15,6 aya karşın 9,8 ay $p<0,001$), ALP artışına kadar geçen süre (7,4 aya karşın 3,8 ay $p<0,001$) ve PSA artışına kadar geçen süre (3,6 aya karşın 3,4 ay $p<0,001$) gibi sekonder sonlanım noktalarının tümünde radyum-223 anlamlı şekilde plaseboya üstün bulunmuştur. Yapılan alt-grup analizinde radyum-223 tedavisinin hem önceden dosetaksel tedavisi kullanan hem de kulllanmayan grupta genel sağkalımı olumlu etkilediği ve güvenli olduğu tespit edilmiştir (22). ALSYMCA çalışmasında yer alan ve daha sonra kemoterapi alan hastalara ilişkin yapılan post hoc analizinde;

Radyum-223 sonrasında kemoterapi alan hastaların hematolojik güvenlik profillerinin plasebo sonrası kemoterapi alan hastalarla benzer olduğu görülmüştür (23).

Radyum-223'un yan etki profili oldukça düşük olması nedeniyle performansı kötü, progrese hastalarda kullanımı uygun olabilir. ERA-223 çalışmasında abirateron ile abirateron+Ra-223 etkinliği incelendi. Çalışma sonuçları geçtiğimiz aylarda açıklandığında Ra-223 ve abirateronun birlikte kullanmasının sağkalımı artırmadığı ve iskelet ilişkili olayların kombinasyon kolunda daha fazla olduğu için birlikte kullanılmaması gerektiği vurgulandı (24). Ra-223 ün enzalutamid ile kombinasyon çalışmasının sonuçları ise beklenmektedir. (NCT02199197).

Mart 2019 itibariyle ülkemizde Ra-223 semptomatik kemik metastazı bulunan ve bilinen visceral metastazı bulunmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarının tedavisinde endike olup ruhsatlı geri ödemesi beklenmektedir.

Diğer Radyonüklid Tedaviler

Kemik metastazlarında radyonüklid ajanların teranostik kullanımı son yıllarda artmaktadır. Sistemik etkileri nedeniyle özellikle multiple kemik metastazlarında yaygın olarak tercih edilmektedir. Ağrı palyasyonunda sodyum fosfat (P-32), strontium klorid (Sr-89), ve samarium (Sm-153) ise eskiden beri kullanılan radyofarmasötiklerdir.

¹⁷⁷Lu-PSMA: Hormonoterapi ve kemoterapiye rağmen progresyon saptanan olgularda sıklıkla tercih edilen bir kurtarma tedavisidir. Visceral metastazlı kemoterapiyi tamamlamış ve Ra-223 için uygun olmayan hastalarda alternatif olabilir. Yine kemoterapi almak istemeyen ya da kemoterapiye uygun olmayan hastalarda tercih edilebilir. mKRPK' de ¹⁷⁷Lu-PSMA ile diğer üçüncü basamak tedavilerle etkinliğinin kıyaslandığı retrospektif kohort çalışmasında PSA seviyesinde >%50 düşüş sırasıyla %44' e karşın %22 (p=0.0002, t test) ve objektif yanıt oranları sırasıyla 109 hastanın 31 inde ve 275 hastanın 43' ünde görülmüştür (p=0.004, χ^2 test).

Median sağkalım süreleri ise ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisiyle numerik olarak daha uzun ancak istatistiksel anlamı değildi (14 aya karşı 12 ay, p=0.32, t test) (25).

ASCO GU 2019 da sunulan 50 hastalık faz II çalışmada da median OS 13,3 ay olarak bulunmuştur (26).

¹⁷⁷Lu-EDTMP: ¹⁷⁷Lu-PSMA ile benzer etkili ancak farklı olarak izole kemik metastazları olan mKRPK de ağrı palyasyonu için kullanılan bir moleküler tedavi metodudur. Ga-68 PSMA PET tutulumu olan, renal fonksiyonları uygun ve beklenen sağkalım süresi 6 aydan uzun olan hastalarda tercih edilebilir. Hasta seçiminde kemik iliği rezervinin yeterli olması önemlidir. Olası kemik iliği supresyonunu önlemek için tercihen kemoterapiden 6 ay sonra, Ra-223' den ise 3 ay sonra uygulanması önerilmektedir. Ra-223'den farklı olarak androjen baskılayıcı tedavilerle birlikte kullanılabilmesi avantajdır. ¹⁷⁷Lu-EDTMP henüz Dünya'da sadece 5 merkezde uygulanabildiğinden etkinliğini gösteren çalışma sayısı yetersizdir (27). Ancak ağrı palyasyonunda etkinliği, uygulama kolaylığı ve tolerabilitesi nedeniyle kullanımının yaygınlaşması beklenmektedir. Şu anda Türkiye'de ¹⁷⁷Lu-EDTMP için tek ruhsat alan merkez Gaziantep Üniversitesi' dir.

İmmünoterapi

Prostat kanserinde kullanılan immünoterapi ajanları aktif veya pasif immünizasyon ile elde edilenler ve immün kontrol noktası inhibitörleri olarak ayrılabilir. Tümör ilişkili antijenlerin hedeflenmesi ile aktif immünite oluşturulurken tümör reseptör veya antijenlerine spesifik antikörlerin kullanılmasıyla pasif immünite oluşturulmaktadır.

Spilucel- T: Spilucel T, 2010 yılında prostat kanserinde ilk terapotik kanser aşısı olarak FDA' den onay aldı. Uygulanması hastadan alınan beyaz kürelerin içinde bulunan antijen sunan hücrelerin prostatik asit fosfataz (PAP) ve GM-CSF ile faktörle muamele edilip tekrar hastaya verilmesi şeklindedir. (14,28,29)

Daha önceki çalışmalarda mKDPK' li hastalarda PFS yararı gösterilmesi üzerine tasarlanan IMPACT çalışmasında (n= 512) primer sonlanım noktası olarak OS araştırılmıştır. Çalışmada sipuleucel-T infuzyonu 0, 2 ve 4. haftalarda toplam 3 kez uygulanmıştır. Dahil edilme kriterlerine bakıldığında asemptomatik ya da hafif semptomatik, ECOG performans durumu 0-1 olan ve viseral metastazı olmayan hastaların çalışmaya alındığı görülmektedir. Primer sonlanım noktası olan genel sağkalım sonuçlarına bakıldığında sipuleucel-T kullanan hastaların ortanca 34,1 aylık takipte yaklaşık 4,1 aylık genel sağkalım avantajının olduğu görülmektedir (25,8 aya karşın 21,1 ay p=0,03). Ölüm riskinde ise %33 lük bir azalma sağladığı gösterildi. Objektif progresyonsuz sağkalım oranlarında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (3,7 aya karşın 3,6 ay p=0,63). Yine bu çalışmada sipuleucel-T tedavisinin PSA düşüşüne yol açmadığı görülmüştür. Sipuleucel-T tedavisinin genellikle oldukça iyi tolere edildiği görülmüş. En sık görülen yan etkiler; üşüme (%51,2), ateş (%22,5), halsizlik (%16), bulantı (%14) ve baş ağrısı (%10,7) olup çoğunlukla grade 1-2 ve geçici olmuştur (29).

Sipuleucel-T tedavisi; asemptomatik ya da hafif semptomatik olan, viseral metastazı olmayan hastalarda uygulanabilmesi, tedavi maliyetinin yüksek olması ve altyapı sorunları nedeniyle her merkezde uygulanamaması nedeniyle yeterince yaygınlaşmamıştır.

Diğer İmmunonöjik Tedaviler: Prostavac vektör aracılı PSA hedefli aşı olup bir başka aktif immüno-terapi örneğidir. Faz 2 çalışmasında sağkalım faydası görülse de faz 3 çalışmasında plaseboya sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir (30). Pasif immünizasyon mantığına dayanan PSMA karşı yüksek afiniteli lütesyum işaretli antikor faz 2 çalışma ile etkinlik ve güvenilirlik göstermiştir (26). İmmün kontrol noktası inhibitörlerinden CTLA-4 inhibitörü ipilimumab, anti-PD1 antikor pembrolizumab, nivolumab, antiPDL1 antikor atezolizumab, durvalumab, avelumab ile mKRPK' de çalışmalar devam etmektedir.

CTLA-4 inhibitörü ipilimumab dozetaksel sonrası en az bir kemik metastazı olan mKRPK hastalarında kemiğe radyoterapi sonrası plasebo ile karşılaştırılmış (31). Çalışmanın primer sonlanım noktası olan GSK'da anlamlı fark gösterilemezken sekonder sonlanım noktaları olan PSA düşüşü, PSK'da artış ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmıştır (24). Anti-PD-1 antikor olan pembrolizumabın faz 1b çalışmasında daha önce dozetaksel almış 23 hasta dahil edilmiş. Hastaların %13'ünde (3 hasta) kısmi yanıt görülürken %39'unda yanıt stabil hastalık şeklindedir (32). İmmünoterapi ajanlarıyla ilgili diğer çalışmalar devam etmektedir.

PARP İnhibitörleri

PARP-1 DNA tamirinde görevli bir nükleer enzimdir. Aynı zamanda androjen reseptörüne bağlanarak transkripsiyonel fonksiyonu düzenler ve osteogeneziste rol oynar (33). PARP-1 inhibitörü olaparib ile mKRPK li hastalarda yapılan bir Faz II çalışmada 50 hastanın 16' sında DNA tamir genlerinde mutasyon saptanmış. Olaparib BRCA1, ATM, CHEK2 ve HDAC genlerinde mutasyon olan hastaların %22' sinde >% 50 PSA yanıtı sağlamıştır (34). Abirateron ile kombinasyon çalışması devam etmektedir (NCT01972217).

Palyatif Radyoterapi

mKRPK' de morbiditenin en önemli sebebi ağrılı kemik metastazlarıdır. Narkotik analjezikler ve yardımcı ilaçlar birçok vakada yaşam kalitesine olumlu katkı sağlar. Ancak bazı durumlarda eksternal radyoterapi optimal ağrı kontrolünde kullanılabilir. Prostat kanserinde kemik metastazları çoğunlukla radyosensitif olup bu tür hastalarda tam ya da kısmi düzelme sağlayabilir.

Arv 7 Statusunun Tedavide Önemi

Androjen reseptörlerini hedef alan iki ajan olan enzalutamid ve abirateron asetatın ardışık kullanımlarına ya da çapraz dirençlerine ilişkin en önemli

noktalardan biri de bu mekanizmada en önemli role sahip olan androjen reseptör slice varyantlarıdır (AR-Vs). Bunların içinde ise en önemlisi prostat kanseri örneklerinden elde edilen AR-V7'dir.

Bu varyantın abirateron asetat ve enzalutamid tedavilerine direnç ile ilişkili olduğu 2014 yılında yayınlanan 62 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada net bir şekilde gösterilmiştir (35). Bu çalışmada enzalutamid ve abirateron tedavisi alan 31'er hasta incelenmiş ve bu hastaların sırasıyla %39 ve %19'unda dolaşan tümör hücrelerinde AR-V7 tespit edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada enzalutamid ve abirateron asetata rezistan hücre kültürlerinde dosetakselin bozulmuş etkisi gösterilmiş ve bunun dosetakselin androjen reseptörlerinin nükleusa translokasyonunu engelleme etkisi ile ilişkili olduğu, AR-V7 pozitif olanların negatif olanlara oranla daha düşük PSA cevap oranlarına (%0'a karşın %53; $p<0,004$), daha kısa PSA progresyonsuz sağkalıma (ortanca, 1,4 aya karşın 6 ay; $p<0,001$), daha kısa klinik ya da radyolojik progresyonsuz sağkalıma (ortanca, 2,1 aya karşın 6,1 ay; $p<0,001$) ve daha kısa genel sağkalıma ($p<0,002$) sahip olduğu saptanmıştır. Yine benzer şekilde abirateron asetat kullanan grupta da AR-V7 pozitif hastalar daha düşük PSA cevap oranlarına (%0'a karşın %68; $p<0,004$), daha kısa PSA progresyonsuz sağkalıma ($p<0,001$), daha kısa klinik ya da radyolojik progresyonsuz sağkalıma ($p<0,001$) ve daha kısa genel sağkalıma ($p<0,006$) sahip olduğu görülmüştür (8,9). AR-V7 pozitif olan ya da kastrasyon direnç öncesi androjen baskılayıcı tedavi yanıtı kısa süreli olan hastalarda sitotoksik kemoterapi ilk basamak tedavi olarak tercih edilebilir

mKRPK' de Tedavilerin Ardışık Kullanımı

Metastatik KDPK tedavisinde kullanılan ajanlarla ilgili yapılmış olan yüksek kalitedeki çalışmaların çoğunluğu daha önce dosetaksel tedavisi almış olan hastalardan oluşmaktadır. Bu ajanların ardışık kullanımları ya da birbirleri ile karşılaştırıldıkları pros-

pektif randomize çalışma bulunmamaması tedavi algoritmasında belirsizliğe yol açmaktadır. Abirateron asetat ve enzalutamid tedavilerini başa baş karşılaştıran prospektif çalışma yoktur. Her iki ajanın etkinlik ve tolerabiliteleri benzerdir. Enzalutamid ve abirateron asetatin ardışık kullanımlarına ilişkin literatürde birkaç retrospektif yayın mevcuttur. Enzalutamidle progrese olan hastalarda abirateronun etkinliğini araştıran çalışmalarda PSA cevabının %8-10 oranında ve medyan progresyonsuz sağkalımın 2,7-3,4 ay civarında olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar dosetaksel sonrası abirateron kullanımını gösteren COU 301 çalışmasının sonuçlarından daha kötü olduğunu göstermektedir (36,37,7).

Buna karşın, abirateron sonrası progrese olan hastalarda enzalutamidin etkinliğini araştıran çalışmalara bakıldığında ise %50 PSA düşüşünün %12,8-%29 oranında olduğu ve median progresyonsuz sağkalımın 2,8-5,3 ay civarında olduğu görülmektedir. (10,38,39,40)

Bu sonuçların da yine enzalutamidin dosetaksel sonrası kullanımının etkinliğini araştıran AFFIRM çalışması sonuçlarından daha düşük olduğu görülmektedir (19).

Son yıllarda dosetakselin metastatik kantrasyon sensitif prostat kanserli (mKSPK) hastalarda hormonal tedaviyle kombine kullanılmaya başlanması bu hastalarda sonraki tedavi seçeneklerinin nasıl olacağı sorusunu akla getirmiştir. Abirateron asetat sonrası dosetaksel kullanımının etkinliğini araştıran retrospektif bir çalışmada abirateron sonrası dosetaksel alan grubun abirateron kullanmadan dosetaksel alan gruba göre daha erken progresyon gösterdiği ve daha düşük PSA cevap oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (8). Abirateron sonrası dosetakselin etkinliği ile başka bir çalışmada ise abirateron refrakter hastaların hiçbirinin dosetaksele yanıt vermediği gözlenmiştir (41). Abirateron ya da enzalutamid sonrası kabazitakselin etkinliğine bakıldığında ise, kabazitakselin androjen reseptör yolağının inhibitörleri ile capraz direnç göstermediği ve bu tedaviler sonrası etkinliğini koruduğu gösterilmiştir (42).

Optimal tedavi seçimi ve sıralamasında belirsizlik devam etmektedir. ADT dışında sistemik tedavi almamış mKRPK hastalarında klavuzlardaki önerilere uyulması en rasyonel yaklaşım olacaktır.

Özetle

Çok mKRPK tedavisi üroloji, tıbbi onkoloji, nükleer tıp, radyasyon onkolojisi, algoloji ve patoloji gibi branşların multidisipliner yaklaşımını gerektiren bir sorundur. Tedavi sıralamasıyla ilgili net cevaplara ulaşmak için zamana ihtiyaç vardır. Kemoterapi etkinliğiyle ilgili güçlü veriler olmakla birlikte hastalık progresyonunda androjenlerin rolü ileri yaşlardaki komorbid koşulların fazla olması hastalarda diğer tedavi seçeneklerini de gündeme getirmektedir. AR-V7 gibi prediktif biyobelirteçlerin rutin kullanılması optimal tedavi seçimini kolaylaştıracaktır. Gelecekte immunoterapilerin ve PARP inhibitörlerinin datalarının çoğalmasıyla birlikte mKRPK de tedavi algoritmalarında değişikliklerin olması beklenmektedir

KAYNAKLAR

1. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998; 280:975-980
2. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol*. 2015 Jun; 4(3):365-80. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02.
3. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008; 68:4447-4454.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45:228-47.
5. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med*. 2004; 351:1502-1512.
6. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med*. 2004; 351:1513-1520.
7. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013; 368:138-148.
8. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014; 66:646-652.
9. van Soest RJ, van Royen ME, de Morre' e ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2013; 49:3821-3830.
10. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol*. 2014; 65:30-36.
11. Efstathiou E, Titus M, Wen S, et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015; 67:53-60.
12. Antonarakis ES, Lu C, Chen Y, et al. AR splice variant 7 (AR-V7) and response to taxanes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Presented at the 2015 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract 138.
13. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009; 324(5928):787-790.
14. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Haggan CS, et al; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014; 371(5): 424-433.
15. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376(9747):1147-1154.
16. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, Penson. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013; 190(2):429-438.
17. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*. 2017; 35:3198-3206.
18. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012; 13:983-992.
19. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012; 367(13):1187-1197.
20. Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. *Semin Oncol*. 2010; 37:Suppl 2. p. 15-29.
21. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(3): 213-223.
22. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): 1397-1406.
23. Sartor O, et al. The Prostate Ann Oncol. 2012;23(suppl 9). Abstract 936P. Presented at ESMO 2012. DOI 10.1002/pros.23180 Published online in Wiley Online Library (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pros.23180/epdf>)

24. Prof Matthew Smith, Prof Chris Parker, Prof Fred Saad, Prof Kurt Miller, Prof Bertrand Tombal, Quan Sing Ng, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. Volume 20, Issue 3, p. 408-419.
25. Von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, Joensuu T. Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Mar;45(3):496-508. doi: 10.1007/s00259-017-3895-x. Epub 2017 Dec 16.
26. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et.al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 Jun; 19(6):825-833. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0. Epub 2018 May 8.
27. Krishan Kant Agarwal et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. (2015) 42:79-88.
28. Goldman B, DeFrancesco L. The cancer vaccine roller coaster. *Nat Biotechnol*. 2009; 27(2): 129-139.
29. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5): 411-422.
30. Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, et al. Prostavac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009; 18:1001-1011.
31. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15:700-712.
32. Hansen A, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for patients with advanced prostate adenocarcinoma: Preliminary results from the KEYNOTE-028 study. *Annals of Oncology* 2016;27(Suppl 6):243-265.
33. Kishi Y, Fujihara H, Kawauchi K, et al. PARP inhibitor PJ34 suppresses osteogenic differentiation in mouse mesenchymal stem cells by modulating BMP-2 signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(10):24820-24838. doi: 10.3390/ijms161024820
34. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(18):1697-1708. doi: 10.1056/NEJMoa1506859
35. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):1028-1038.
36. Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol*. 2013; 24:1807-1812.
37. Noonan KL, North S, Bitting RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol*. 2013; 24: 1802-1807.
38. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, Omlin A, Pezaro C, Ferraldeschi R et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer*. 2014; 50(1):78-84.
39. Thomsen FB, Roder MA, Rathenborg P, Brasso K, Borre M, Iversen P. Enzalutamide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy and abiraterone acetate. *Scand J Urol*. 2014; 48(3):268-275.
40. Azad AA, Eigl BJ, Murray RN, Kollmannsberger C, Chi KN. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol*. 2015; 67(1):23-29.
41. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, Zivi A, Sandhu S, Thompson E. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance. *Ann Oncol*. 2012; 23:2943-2947.
42. Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albiges L, Wang C, Beuzeboc P, Gross-Goupil M et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur Urol*. 2015; 68(2):228-235.

Düşük Yoğunluklu PSA Bazlı Taramanın Prostat Kanseri Mortalitesi Üzerine Etkisi Randomize Klinik CAP Çalışması

Çeviri. Yavuz Onur Danacıoğlu

Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Effect of a Low-Intensity PSA- Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 6;319(9):883-895.

Giriş

Avrupa’da yapılan Avrupa randomize prostat kanseri tarama çalışması (ERSPC, n= 162.243) ve Amerika Birleşik Devletleri’de (ABD) yapılan Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Over kanseri tarama çalışması (PLCO, n= 76.693) gibi randomize klinik çalışmaların rehberliğindeki kanıtlar prostat spesifik antijen (PSA) bazlı prostat kanseri taraması üzerinde yapılan tartışmaları neticelendirememiş ve Dünya çapında çeşitli görüşlerin oluşmasına neden olmuştur (1-4). Her ne kadar PSA testi ile yapılan taramanın prostat kanserine bağlı ölümleri azalttığına dair kaliteli kanıtlar olmasına rağmen unutulmamalı ki düşük ve orta riskli lokalize prostat kanserinin prognozu mümkemmeldir (5, 6). PSA bazlı taramanın mortalite üzerindeki faydası ile gereksiz tedavi ve gereksiz tanı

koymanın yaratacağı zararların birbirine üstünlüğü konusundaki tartışmalar halen devam etmektedir (2-4). İngiltere (UK) ise güncel tarama politikasını savunmamaktadır (7). ABD koruyucu hizmetler servisinin 2017 önerisine göre 55-69 yaş aralığındaki erkekler için taramanın riskleri ve faydalarının hastalara anlatılarak karar verilmesini tavsiye etmektedir (6). Bu son öneriler; daha önceki kanıtların kalitesi, uygun modelleme, yeni ikincil analizler, uzun dönem takibin daha fazla mutlak risk faydaları, kanserin progresyon göstermediği durumlarda radikal bir tedaviden kaçınılarak aktif izlemin kullanılması ve lokalize prostat kanseri için değişik tedavi seçeneklerinin uzun dönem sonuçları gibi bazı merak uyandıran konuların ışığında gelişmiştir (4, 5, 8-10). PLCO ve ERSPC çalışmaları 1.2 veya 4 yıl aralıklarla yapılan tekrarlayan PSA testlerini kabul etmektedir (1, 2). Uzun aralıklı tarama veya tek seferlik tarama gibi daha az yoğunluktaki stratejiler gereksiz tanı koyma, gereksiz tedavi ve maliyet ilişkili daha sık taramaların azaltılabilmesini sağlamaktadır (11, 12). Ancak “fırsatçı tarama” prostat kanseri mortalitesini azaltmadan gereksiz tanı koymayı artırabilmektedir (13). Prostat kanseri için PSA testi randomize küme çalışması (CAP), gereksiz tanı koyma ve gereksiz te-

daviler en aza indirilirken kullanılacak olan düşük yoğunluklu, tek PSA testi ve standart teşhis yollarının prostat kanserine özgü mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkisini belirleme amacıyla tasarlandı. Bu makalede ortalama 10 yıllık takip süresinin sonuçları aktarılacaktır.

Metod

East Midlands-Derby ulusal araştırma ve etik servisi komitesinin onayı alındıktan sonra UK hasta enfeksiyon danışma grubundan alınan kayıtlar doğrultusunda hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma 3 ng/mL veya daha fazla PSA değerine sahip olan hastaların davet edilerek standart prostat biyopsisinin uygulandığı randomize küme çalışmasıdır

(14). Lokalize prostat kanseri tedavisini ele alan ProtecT çalışması CAP çalışmasına dahil edilmiştir (15). 2001-2009 yılları arasında, İngiltere ve Galler'de bulunan 99 bölgedeki 911 birinci basamak tıbbi bakım hizmeti veren kurum kontrol ve müdahale grubu olarak randomize edildi (**Tablo 1**). 50-69 yaş arası birinci basamak tarafından randomize edilen erkek katılımcılar çalışmaya dahil edildi. Randomizasyon tarihinde veya öncesinde prostat kanseri öyküsü olması veya randomizasyon tarihinde acil veya ayaktan şeklinde hasta kaydının olması dışlama kriteri olarak kabul edildi. Takip süresi 31 Mart 2016'da tamamlandı. Müdahale grubunu oluşturan 50-69 yaşındaki erkek katılımcılar kliniğe tek bir başvuru yaparak PSA testi hakkında bilgilendirildiler. Onayları alındıktan sonra PSA testi yapılan ve

Tablo 1. Hasta ve birinci basamak kliniklerin karakteristik özellikleri^a

Değişkenler	Müdahale grubu	Kontrol grubu
Kişi		
Erkek (N)	189,386	219,439
Yaş, medyan (IQR), yıl	58,5 (54,3-63,5)	58,6 (54,3-63,5)
Multiple deprivasyon indeksi, medyan (IQR) ^b		
İngiltere	17,5 (10,1-33,2)	16,9 (9,8-32,4)
Galler	17,6 (9,2-29,5)	13,7 (7,1-29,0)
Şehirde Yaşanlar (N)(%)	163,751 (86)	189,707 (86)
Birinci Basamak Klinik		
Klinik (N)	271	302
Her bir kliniğe düşen kişi sayısı (medyan, IQR)	6300 (4150-9107)	6300 (3793-9000)
Şehirde bulunanlar (N)(%)	244 (90)	267 (88)
Sistem Kalitesi ve Sonuçları ^c		
İngiltere'de bulunan klinik (N)	224	266
Total puana ulaşanların yüzdesi, medyan (IQR)	98,9 (97,4-99,6)	99,0 (97,4-99,7)
Multiple Deprivasyon İndeksi ^b		
İngiltere'de bulunan klinik (N)	231	271
Medyan (IQR)	21,8 (12,7-44,1)	23,6 (13,3-46,7)
Galler'de bulunan klinik sayısı (N)	40	31
Medyan (IQR)	18,8 (11,9-2,9)	20,1 (7,6-34,5)
Klinikler Arası Prevelans, ortalama (SD) % ^e		
Tüm kanser tipleri	0,6 (0,3)	0,5 (0,2)
Diyabet	3,6 (1,0)	3,7 (1,0)
Obezite	8,0 (2,8)	7,8 (2,8)
Koroner arter hastalığı	4,1 (1,4)	3,9 (1,3)

IQR: Interquartile range (%25- %75)

a-Turner ve ark'dan uyarlandı

b-Küçük alanların göreceli deprivasyon ölçümü; yüksek değerler daha fazla deprivasyonu gösterir (0-100). İngiltere ve Galler değerleri doğrudan karşılaştırılabilir olmadığından ayrı olarak bildirildi

c- Birinci basamak kliniklerin hasta kalitesine bağlı ödeneğin ve yönetim performansının sistemi

d- 2007-2008'den alınan data

e- (Her bir kliniğin sağlık durumu/kayıtlı her bir klinik sayısı) x 100

PSA değeri 3 ng/mL veya üzeri olarak sonuçlanan hastalara standart 10 kor transrektal ultrasonografi eşliğinde (TRUS) prostat biyopsisi uygulandı. Lokalize prostat kanseri tanısı konulan ve tedaviyi kabul eden hastalar ProtecT çalışmasına dahil edildiler. Kontrol grubuna PSA testi hakkında bilgi katılımcının talep etmesi doğrultusunda verildi (16). 639 (%0,15) katılımcı çalışmaya dahil edilmeye uygun değildi. İstatistiksel analiz için kullanılan metod ve sonuç kriterleri daha önce yayınlanan istatistiksel analiz planı doğrultusunda belirlendi (17). Çalışmanın birincil amacı 10 yıllık takip sürecinde prostat kanserine bağlı mortaliteyi ve ölüme sebep olan bağımsız nedenleri tespit etmektir. İkincil amaç ise tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, prostat kanseri tanısı esnasındaki kanserin evresi ve gleason grade'ini belirlemek idi.

Bulgular

99 bölgede bulunan 911 birinci basamak tıbbi bakım hizmeti veren kurum randomize edildi ve daha sonra bu kurumların 126'ı uygun olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı (14). Geriye kalan birinci basamak tıbbi bakım hizmeti veren kurumlar müdahale (n=398) ve kontrol (n=387) grupları olarak randomize edildiler ve bu kurumlardan çalışmaya dahil edilmeyi kabul edenlerin oranı sırasıyla %68 (n=271) ve %78 (n=302) idi. Çalışmaya katılan 573

(%73) kurumda bulunan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 195,912 katılımcı müdahale grubuna, 219,445 katılımcı kontrol grubuna dahil edildi. Randomize edilen toplam 415,357 katılımcı yapılan analizlerin neticesindeki dışlamalar sonucunda 189,386 müdahale grubuna, 219,439 kontrol grubuna dahil edildi (n=408,825; %98). Müdahale grubuna dahil edilen 189,386 katılımcının 75,707'i (%40) PSA testi için başvurdu, 67,313'den (%36) kan örneği alındı ve bunların 64,436'ı geçerli bir PSA değerine sahipti. 64,436 katılımcının 6857'sinin (%11) PSA değeri 3 ng/mL ile 19,9 ng/mL arasında yer alıyordu ve bunların 5850'e (%85) TRUS biyopsisi uygulandı. Müdahale grubunda bulunan ve PSA testi için kliniğe başvuran katılımcılar ile başvurmayanların sosyodemografik özellikleri benzerdi (18). 10 yıllık süreçte kümülatif kontaminasyonun (kontrol grubunda PSA testi yaptıranlar) yaklaşık %10-15 olduğu tespit edildi fakat daha önceki yapılan çalışmalarda referans değerlerin %20 civarında olduğu bildirilmektedir (19-21).

Ortalama 10 yıllık takip süresi sonrasında müdahale grubunda 549 hastada (0,30/1000 kişi/yıl), kontrol grubunda 647 hastada (0,31/1000 kişi/yıl) prostat kanserine bağlı ölüm gerçekleşti (oran farkı - 0,013/1000 kişi/yıl), [%95 CI, -0,047 to 0,022]; RR, 0,96 [%95 CI, 0,85 to 1,08]; P= 0,50; **Tablo 2**). Ortalama 10 yıllık takip süresi sonrasında prostat kanseri tanısı alan erkek sayısının müdahale grubunda

Tablo 2. Prostat kanserine özgü mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin gruplar arası karşılaştırılması

	Müdahale Grubu (N=189,386) ^a Ölüm Sayısı Oran/1000 Kişi/Yıl (%95 CI)	Kontrol Grubu (N=219,439) ^b Ölüm Sayısı Oran/1000 Kişi/Yıl (%95 CI)	Oran Farkı/1000 Kişi/Yıl (%95 CI)	Hız Oranı ^c (%95 CI)	P	Hız Oranı ^d (%95 CI)	P
Prostat Kanseri Mortalitesi ^e	549 0,30 (0,27-0,32)	647 0,31 (0,29-0,33)	-0,013 (-0,047- 0,022)	0,96 (0,85- 1,08)	0,50	0,93 (0,67-1,29)	0,66
Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite	25,459 13,74 (13,57-13,91)	28,306 13,51 (13,35- 13,67)	0,229 (-0,001- 0,46)	0,99 (0,94- 1,03)	0,49	1,07 (0,93-1,23)	0,35

a- Ölüme veya ulaşılabilen zaman kadar hesaplanan 1,853,167 kişi mevcut

b- Ölüme veya ulaşılabilen zamana kadar hesaplanan 2,095,405 kişi mevcut

c- Küme ve yaş tabakası randomizasyonu için ayarlanmış sıfır hipotezinin olasılık oranı testi

d- Araşsal bir değişken olarak random pay etme ile genel bir moment tahmincisinin kullanılarak PSA test kliniğine katılanlar arasında tarama yapılmasının nedensel etkisinin elde edilmesi için yapılan analiz

e- Bağımsız bir komite tarafından belirlenen olasılık veya takip ile ilişkili prostat kanserine bağlı ölümün kesin olarak tanımlanması

(n=8054; %4,3) kontrol grubuna (n=7853; %3,6) göre daha fazla olduğu tespit edildi (**Tablo 3**) (RR, 1,19 [%95 CI, 1,14-1,25]; $P < 0,001$). İnsidans oranı açısından her iki grup arasındaki fark 0,65/1000 kişi/yıl idi ($p < 0,001$). Müdahale grubunda insidans oranı 4,45/1000 kişi/yıl, kontrol grubunda 3,80/1000 kişi/yıl olarak belirlendi. Müdahale grubundaki erkeklerin daha genç yaşta prostat kanseri tanısı aldığı belirlendi (-1,34 yıl; $p < 0,001$). Düşük gradeli prostat kanserinin (Gleason grade ≤ 6) oranı müdahale grubunda %1,7, kontrol grubunda %1,1 olarak saptandı (gruplar arası fark 6,11/1000 kişi; $p < 0,001$). Lokalize prostat kanserinin oranı (evre T1 veya T2) müdahale grubunda %2,6, kontrol grubunda %1,9 olarak saptandı (gruplar arası fark 6,97/1000 kişi; $p < 0,001$). Yüksek evreli prostat kanserinin oranı (Gleason grade ≥ 8) müdahale grubunda %0,7 ve kontrol grubunda %0,7 olarak saptandı (gruplar arası fark -0,57/1000 kişi; $p < 0,03$). İleri evre prostat

kanserinin oranı (evre T4, N1 veya M1) müdahale grubunda %0,5 ve kontrol grubunda %0,6 olarak saptandı (gruplar arası fark -0,91/1000 kişi; $p < 0,001$) (**Tablo 3**). Müdahale grubunda saptanan prostat kanserlerinin daha az olasılıkla yüksek grade veya ileri evreye sahip olduğu belirlendi ($p < 0,001$). Müdahale grubunda bulunan fakat PSA testi için başvurulara devam etmeyen hastaların prostat kanseri özelliklerinin kontrol grubundaki hastalardan farklı olmadığı tespit edildi (Tablo 3). Müdahale grubunda 25,459 ve kontrol grubunda 28,306 ölüm gerçekleşti. Gruplar arasında tüm nedenlere bağlı ölüm oranı açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,49$) (**Tablo 2**).

Yaş ve sosyoekonomik düzeye göre subgrup analizi yapıldığında PSA takibi yapılmasının prostat kanseri mortalitesi açısından anlamlı bir etki yaratmadığı saptandı. Tanısal biyopsi veya prostat kanseri tedavisi ile ilişkili olarak müdahale grubunda

Tablo 3. Tanı esnasındaki prostat kanseri hastalarının karakteristik özellikleri

	Müdahale Grubu (n=189,386)	PSA takibine gelen hasta (n=75,707)	PSA takibine devam etmeyen hasta (n=113,679)	Kontrol Grubu (n=219,439)	Gruplar arası fark (%95 CI)
Prostat Kanseri (N) %	8054 (4,3)	4687 (6,2)	3367 (3,0)	7853 (3,6)	
Takipli hasta sayısı ^a	1,808,031	750,573	1,057,458	2,063,912	
İnsidans oranı 1000 kişi/yıl	4,45 (4,36-4,55)	6,24 (6,07-6,43)	3,18 (3,08-3,29)	3,80 (3,72-3,89)	0,65 (0,52-0,78) ^b
Yaş, medyan (IQR)	66,3 (62,1-70)	65,3 (61,2-69,0)	67,9 (63,7-71,5)	67,7 (63,6-71,6)	-1,37 (-1,56 - -1,19) ^c
Randomizasyondan tanıya kadarki süre, medyan (IQR)	4,3 (0,8-7,9)	1,2 (0,5-7,0)	6,2 (3,4-8,7)	6,2 (3,6-8,4)	-1,49 (-1,61 - 1,37) ^c
Kayıtlı Gleason Grade, N/total (%)	7276/8054 (90,3) 3263/189,386 (1,7) 2710/189,386 (1,4) 1303/189,386 (0,7)	4388/4687 (93,6) 2297/75,707 (3,0) 1526/75,707 (2,0) 565/75,707 (0,7)	2888/3367 (85,8) 966/113,679 (0,8) 1184/113,679 (1,0) 738/113,679 (0,6)	6899/7853 (87,9) 2440/219,439 (1,1) 2823/219,439 (1,3) 1636 (219,439 (0,7)	6,11 (5,38-6,84) ^d 1,44 (0,73-2,16) ^d -0,58 (-1,09 - -0,06) ^d
Kanser evresi Kayıt Edilen N/total (%)	7197/8054 (89,4) 4938/189,386 (2,6) 1329/189,386 (0,7) 930/189,386 (0,5)	4299/4687 (91,7) 3308/75,707 (4,4) 690/75,707 (0,9) 301/75,707 (0,4)	2898/3367 (86,1) 1630/113,679 (1,4) 639/113,679 (0,6) 629/113,679 (0,6)	7009/7853 (89,3) 4192/219,439 (1,9) 1540/219,439 (0,7) 1277/219,439 (0,6)	6,97 (6,05-7,89) ^d 0 (-0,51-0,51) ^d -0,91(-1,36 - -0,46) ^d
T1 veya T2					
T3					
T4,N1 veya M1					

a-Takipli hasta sayısı tanı, ölüm veya ulaşılabilen zamana kadar hesaplandı. Buradaki değerler tanı sonrası hastaların dışlanması dolayısıyla Tablo 2'deki değerlere göre daha düşüktür

b- İnsidans oranı farkı

c- Genel Hodges-Lehmann metodu kullanılarak hesaplanan medyan farkı

d- Her 1000 erkekteki fark

8, kontrol grubunda ise 7 ölüm gerçekleşti. 10 yıllık takipte müdahale grubunda olup PSA takiplerine devam eden 75,707 katılımcının 4687'sinde (%6,2), PSA takiplerine devam etmeyen 113,679 katılımcının 3367'sinde (%3) prostat kanseri tespit edildi (**Tablo 3**). PSA takiplerine devam eden ve prostat kanseri tespit edilen 4687 hastanın 4160'ı geçerli PSA değerlerine sahipti. Bu hastalardan 1172'sinin (%28) PSA değerleri normal değerlerin altındaydı (<3 ng/mL) ve bu hastalarda prostat kanseri tanısı randomizasyondan ortalama 7,9 yıl sonra konuldu. Müdahale grubunda olup PSA takiplerine devam etmeyen hastaların prostat kanseri tanısı alma oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi (gruplar arası fark $-6,17/1000$ kişi/yıl; $p<0,001$). Çalışmanın ilk 18 aylık döneminde (tarama fazı) müdahale grubunda prostat kanseri saptama oranı $10,42/1000$ kişi/yıl, kontrol grubunda $2,18/1000$ kişi/yıl olarak saptandı ($p<0,001$). Çalışmanın tarama evresinden sonraki döneminde bu oran müdahale grubunda $3,36/1000$ kişi/yıl, kontrol grubunda $4,11/1000$ kişi/yıl olarak tespit edildi ($p<0,001$). PSA takibine devam edenler olarak subgroup analizi yapıldığında müdahale grubunda prostat kanseri tanısı alan hastaların oranının $3,41/1000$ /yıl kişi olduğu görüldü ($p<0,001$). Tarama döneminde müdahale grubunda daha erken evreli ve daha düşük gradeli prostat kanseri tanısı konuldu. Randomizasyondan 18 ay sonra tüm Gleason gradeli ve TNM evreli prostat kanseri tanısı alanların oranının müdahale grubunda kontrol grubuna göre daha az olduğu belirlendi. Müdahale grubunda prostat kanseri nedeniyle ölen 549 hastanın 188'nin (%34) PSA taraması için başvurduğu ve 59'nun ProtecT çalışması için uygun olduğu görüldü. Tek PSA testi ile tanı konulan prostat kanserlerinin çoğunun ölümcül olmadığı görüldü ($n=129/188$ %69). 129 hastanın 42'sinin rutin PSA testlerinin tümü için başvurmadığı, 15 hastanın prostat biyopsisini kabul etmediği, 68 hastanın PSA değerinin <3 ng/mL olduğu ve 4 hastanın benign prostat biyopsisi sonuçlarına sahip olduğu görüldü.

Tartışma

50-69 yaş aralığındaki erkekleri kapsayan bu randomize küme çalışmasının 10 yıllık takip sonuçlarına göre düşük yoğunluklu PSA tarama yapılmasının ve standart pratik yaklaşımın (tarama yapılmaması) prostat kanseri özgü mortalite üzerine etkisinin olmadığı fakat düşük yoğunluklu PSA tarama yapmanın düşük gradeli ve erken evreli prostat kanseri tanısında anlamlı bir artışa neden olduğu tespit edildi. Bu çalışma ERSPC ve PLCO çalışmalarını destekler nitelikte yeni kanıtlar sunmaktadır (1, 2). ERSPC ve PLCO çalışmaları ile karşılaştırıldığında daha az oranda prostat kanseri tespit edilirken, daha fazla oranda yüksek evreli ve Gleason gradeli prostat kanseri tespit edildi, bu da mevcut UK sağlık politikası ile uyumludur. Bu çalışma ile teşhis metodları standartlaştı ve müdahale grubunda lokalize prostat kanseri tespit edilen hastalar tarama sonrası tedavinin etkinliğini belirleyebilmek için ProtecT çalışmasına dahil edildiler (5, 10). Bu çalışmada yapılan tarama, gereksiz tanı koymayı azaltmak için ERSPC ve PLCO çalışmalarına göre daha az yoğunlukta yapıldı. ERSPC ve PLCO çalışmalarına göre CAP çalışması müdahale grubunda tanı esnasında hastaların daha yüksek yaş, Gleason grade ve evreye sahip olmaları düşük yoğunluklu tarama stratejisini doğrulamaktadır. CAP çalışmasına dahil edilen hastalar 1993-2003 yıllarında yapılan ERSPC ve 1993-2001 yıllarında yapılan PLCO çalışmalarına göre daha yeni bir PSA çağına denk geldiler ve PSA taramasının avantajlarından yararlanarak daha güncel tedavi yöntemlerinden faydalandılar. Bu çalışmaya dahil olan tüm merkezler aynı tarama ve tanı protokollerini tercih ettiler ayrıca artan PSA değerlerinde yüksek oranda 10 kor TRUS biyopsi uyguladılar. ERSPC ve PLCO çalışmalarına göre CAP çalışması daha fazla gönüllünün katıldığı ve tek seferde randomizasyonun yapıldığı bir çalışmadır. Carlsson ve ark 50'li yaşların erken dönemlerinde yapılan taramanın daha geç yaşlarda yapılanlara göre daha efektif olduğunu savunmakta fakat biz çalışmamızda bunu destekleyecek istatistiksel bir kanıt bulamadık (22) (**Tablo 4**). ERSPC çalışmasına göre

Tablo 4. Deprivasyon Skoru ve yaşa göre prostat kanseri mortalitesi hız oranı

	Müdahale Grubu (189,386; 1,853,167 Kişi/Yıl)		Kontrol Grubu (219,439; 2,095,405 Kişi/Yıl)		Oran Farkı/1000 Kişi/Yıl	Hız Oranı (%95 CI)*	P
	Ölüm/ Kişi/Yıl Oran/1000 Kişi/Yıl (%95 CI)		Ölüm/ Kişi/Yıl Oran/1000 Kişi/Yıl (%95 CI)		(%95 CI)		
Yaş Grupları							
50-54	46/563,086	0,88 (0,06-0,11)	64/628,611	0,10 (0,08-0,13)	-0,02 (-0,05-0,01)	0,79 (0,49-1,10)	0,14
55-59	110/547,996	0,20 (0,17-0,24)	125/613,997	0,20 (0,17-0,24)	0 (-0,06-0,05)	0,98 (0,72-1,23)	
60-64	166/421,111	0,39 (0,34-0,46)	222/481,235	0,46 (0,40-0,53)	-0,07 (-0,15-0,02)	0,85 (0,68-1,03)	
65-69	227/320,974	0,71 (0,62-0,81)	236/371,563	0,64 (0,56-0,72)	0,07 (-0,05-0,20)	1,11 (0,90-1,32)	
Multiple Deprivasyon Alan İndeksi							
İngiltere Tertil 1 (1,08-12,17)	132/525,973	0,25 (0,21-0,30)	196/651,184	0,30 (0,26-0,35)	-0,05 (-0,11-0,01)	0,84 (0,64-1,03)	0,22
Tertil 2 (12,18-25,95)	174/529,621	0,33 (0,28-0,38)	189/628,337	0,30 (0,26-0,35)	0,03 (-0,04-0,09)	1,10 (0,86-1,33)	
Tertil 3 (25,96-79,98)	176/540,949	0,33 (0,28-0,38)	208/593,187	0,35 (0,31-0,40)	-0,03(-0,09-0,04)	0,93 (0,73-1,12)	
Galler Tertil 1 (1,40-10,30)	20/80,425	0,25 (0,16-0,39)	21/91,112	0,23 (0,15-0,35)	0,02 (-0,13-0,17)	1,02 (0,38-1,66)	0,79
Tertil 2 (10,31-23,30)	21/92,373	0,23 (0,15-0,35)	16/63,855	0,25 (0,15-0,41)	-0,02 (-0,18-0,13)	0,88 (0,30-1,47)	
Tertil 3 (23,31-78,90)	26/83,826	0,31 (0,21-0,46)	17/67,729	0,25 (0,16-0,40)	0,06 (-0,11-0,23)	1,22 (0,45-1,98)	

yoğun tarama yapılması hiç tarama yapılmamasına göre prostat kanserine bağlı mortaliteyi azaltırken daha yüksek oranda düşük evreli prostat kanserinin saptanmasına neden olmaktadır (23). CAP çalışmasının sonuçlarına göre düşük yoğunluklu tarama programı, hastalığa bağlı mortaliteyi artırmadan gereksiz tanı koyma oranını azaltabilmekte ve daha fazla düşük riskli prostat kanseri tanısı koyabilmektedir. Gereksiz tanı koyma oranının belirlenmesi kritiktir fakat bu oran hedef popülasyondan, tarama protokolünden, klinik ve demografik faktörlerden etkilenmektedir ve bu tahmini değer çeşitli çalışmalara göre %2-67 arasında değişmektedir (24, 25).

Bu çalışmada ilk tarama ile gereğinden az ölümcül kanser tanısı koyuldu. Bu da daha yoğun tarama programlarında klinik önemli kanserin gereğinden az tanı alıp almadığı sorusunu doğurmakta fakat bu konuda kapsamlı takip ve hedef popülasyon eksikliğinden ötürü yeterli kanıt düzeyi henüz bu-

lanmamaktadır. Serum PSA testinin özgüllüğünü arttıran genetik testler gibi çeşitli kan biyobelirteçlerin varlığı, prostat biyopsisinde klinik önemli kanserin tanımlanması ve hedeflenmesini kolaylaştıran görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerin varlığı, günümüzde prostat kanseri tanısındaki mevcut politikaları değiştirmektedir (26, 27). Tek başına PSA testi ile birlikte yapılan TRUS biyopsi prostat kanserinin erken dönem tanısı için artık standart değildir. Ancak multiparametrik manyetik rezonans (mp-MRI) görüntüleme ve yeni biyobelirteçlerin kullanımında bile potansiyel ölümcül prostat kanseri tanısı atlanmaktadır.

Limitasyonlar

Bu çalışmanın birçok limitasyonu mevcuttur. İlk limitasyon; tek PSA testi kullanılmasının, çoklu PSA taramalarının yapıldığı ERSPC ve PLCO çalışmalarının uzun dönem etkilerini yansıtmada başarısız ola-

bileceğidir. ERSPC ve PLCO çalışmalarında ilk taramada tespit edilen tümörlere göre ikinci veya daha sonraki tarama dönemlerinde tespit edilen tümörlerin lokalize, düşük volümlü ve düşük riskli olduğu belirtilmiştir (28-30).

İkinci limitasyon; tek PSA değerlendirmesi (PSA değeri <3 ng/mL olan ve müdahale grubunda olup PSA taraması için başvurmayan) ve yetersiz konvansiyonel PSA testi sonrası yapılan TRUS biyopsi ile önemli miktarda ölümcül prostat kanseri kaçırılmaktadır. Tekli PSA testi yaklaşımı biyopsi öncesi yapılacak mp-MRI ile gelecekte desteklenecektir (26).

Üçüncü limitasyon; bu çalışmada takiplere uyum %40 civarındadır. Randomizasyondan sonra hasta dahil edilen ERSPC kliniklerinde bu uyum %59-69 ve randomizasyondan önce hasta dahil edilen kliniklerde bu oran daha yüksektir (31).

Dördüncü limitasyon; taramanın sonuçlarını değerlendirmek için 10 yıllık takip süresi oldukça kısadır. Müdahale grubundaki hastaların yarısından fazlası randomizasyondan sonraki ilk yedi yıl içinde öldüler. Müdahale ve kontrol grubu arasındaki prostat kanseri mortalitesinin kümülatif insidans farkı 12 yıllık takip sonrasında açılmaya başlamaktadır. Cerrahi grubunda 2.4/1000 kişi/yıl, radyoterapi grubunda 3/1000 kişi/yıl ve aktif izlem grubunda 6.3/1000 kişi/yıl metastatik hastalık gözlenmektedir. 10 yıllık hastalığa bağlı ölümün çok düşük olması sebebiyle daha uzun süreli CAP çalışmasının yapılması, tarama ile daha sık aralıklarla takip protokolü arasındaki farkın anlaşılması ve tedavinin metastaz oluşumu üzerindeki etkinliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesi için kritik öneme sahiptir.

Beşinci limitasyon; randomizasyon sonrası dışlama aşaması potansiyel bias taşımaktadır. Çalışma örneklem sayısı, multiple deprivasyon indeksi, kent sel ve kırsal lokasyon gibi bazı önemli değişkenler açısından müdahale ile kontrol grubu arasında fark yoktur.

Sonuç:

Bu çalışmaya göre tek PSA testi ile tarama yapılan grup ve tarama yapılmayan grup arasında 10 yıllık

takip boyunca prostat kanseri mortalite oranında fark görülmemektedirken düşük riskli prostat kanseri tanı oranında artış gözlemlendi. Bu bulgular popülasyon bazlı tarama için tek PSA testini desteklemektedir.

Yorum

Prostat kanserinde tarama üroloji literatüründe en fazla tartışılan konuların başında gelmektedir. PLCO ve ERSPC çalışmalarını derleyen ve Cochrane veritabanında yer alan bir çalışmaya göre PSA taraması sonucunda lokalize prostat kanseri tanı oranlarının arttığı fakat ileri evre prostat kanseri (T3-T4, N1, M1) tanı oranlarının azaldığı bildirilmektedir. Ayrıca tarama yapılmasının genel sağkalıma veya kansere özgü sağkalıma etkisinin olmadığı, taramanın gereksiz tanı ve tedaviye yol açtığı sonucuna varılmıştır (32). Sunulan makaleye göre tarama yapılan grup ile kontrol grubu arasında prostat kanserine özgü mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca literatürle uyumlu olarak sunulan makalede de tarama yapılan grupta düşük gleason gradeli prostat kanseri tanısının daha fazla konulduğu ve yüksek gleason gradeli prostat kanseri açısından her iki grubun benzer olduğu gösterilmiştir. Literatürdeki güçlü kanıtlar doğrultusunda ABD ve UK'da popülasyon bazlı taramadan uzaklaşmıştır. Bu çalışmada ise düşük yoğunlukta tarama ile gereksiz tanı koyma oranının azaltıldığı ancak daha fazla düşük riskli prostat kanseri tanısı konulduğu tespti edilmiştir. Fakat bu çalışmada da bildirildiği gibi 10 yıllık kısa takip süresine bağlı olarak bazı sonuçlar üzerinde fikir birliğine varılamamaktadır. ERSPC çalışmasının 13 yıllık takip sonuçlarına göre tarama yapılması kansere özgü mortaliteyi azaltmamaktadır (9). Popülasyon bazlı tarama ile fırsatçı taramanın karşılaştırıldığı 18 yıl takip süreli Goteborg randomize kontrollü çalışmasında popülasyon bazlı taramaya göre fırsatçı taramada en iyi sağkalım sonuçları ve daha yüksek oranda gereksiz tanı alma oranları bildirilmektedir. Kehinde ve ark çalışmasında PSA değeri 0-10 ng/ml olan 1539 hasta dahil edilmiş ve

bu hastaların hepsine TRUS biyopsi yapıldığında sadece %0,2'de prostat kanseri, %9'da benign prostat hiperplazisi (BPH), %2'de prostatit ve %87,6'da hiçbir hastalık bulunamamıştır. Bu da tarama yapılan hastalarda gereksiz biyopsilerin yapılmasına bağlı olarak maliyet artışı ile birlikte morbidite ve mortalite artışına sebep olmaktadır. PSA taramasının getirdiği fazladan yapılan hasta takipleri ve gereksiz TRUS biyopsiler hastalarda PSA anksiyetesi denilen bir durum oluşturmakta ve hastaların yaşam kalitesi bozulmaktadır (33). Kılavuzların ve nomogramların rutin kullanımı sayesinde riskli gruba yönelik prostat biyopsisi yapılması ile gereksiz biyopsilerin oranı son yıllarda azalmaktadır. Ayrıca günümüzde PSA testinden üstün olması beklenen prostat kanserine özgü umut verici yeni çeşitli biyobelirteçler tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, bu biyobelirteçlerin PSA testine üstünlükleri gösterilmiş ve günümüzde birçok kılavuz tarafından da önerilmektedirler. Bu yüzden klinik pratikte PSA testine yardımcı olarak kullanılabilecek birçok biyobelirteç ve görüntüleme yönteminin de tercih edilmesi ile gereksiz biyopsilerin ve fazladan tedavilerin önlenmesi amaçlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9.
3. Moyer VA. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157(2):120-34.
4. Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS. Prostate cancer screening-a perspective on the current state of the evidence. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1285-9.
5. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1415-24.
6. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. The US Preventive Services Task Force 2017 draft recommendation statement on screening for prostate cancer: an invitation to review and comment. *JAMA.* 2017;317(19):1949-50.
7. Committee UNS. The UK NSC recommendation on prostate cancer screening/PSA testing in men over the age of 50. 2018.
8. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EA, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S, et al. Reconciling the effects of screening on prostate can-

cer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med.* 2017;167(7):449-55.

9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet.* 2014;384(9959):2027-35.
10. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1425-37.
11. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med.* 2012;367(7):595-605.
12. Pataky R, Gulati R, Etzioni R, Black P, Chi KN, Coldman AJ, et al. Is prostate cancer screening cost-effective? A microsimulation model of prostate-specific antigen-based screening for British Columbia, Canada. *Int J Cancer.* 2014;135(4):939-47.
13. Arnsrud RG, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2015;68(3):354-60.
14. Turner E, Metcalfe C, Donovan J, Noble S, Sterne J, Lane J, et al. Design and preliminary recruitment results of the Cluster randomised trial of PSA testing for Prostate cancer (CAP). *Br J Cancer.* 2014;110(12):2829.
15. Lane JA, Donovan JL, Davis M, Walsh E, Dedman D, Down L, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2014;15(10):1109-18.
16. Burford D, Kirby M, Austoker J. Prostate Cancer Risk Management Programme. NHS Cancer Screening Programmes. 2009.
17. Metcalfe C, Sterne JA, Turner EL, Martin RM. CAP: Cluster randomised trial of PSA testing for Prostate cancer Statistical Analysis Plan: version 1.5 26/07/2016. 2016.
18. Walsh EI, Turner EL, Lane JA, Donovan JL, Neal DE, Hamdy FC, et al. Characteristics of men responding to an invitation to undergo testing for prostate cancer as part of a randomised trial. *Trials.* 2016;17(1):497.
19. Williams N, Hughes LJ, Turner EL, Donovan JL, Hamdy FC, Neal DE, et al. Prostate-specific antigen testing rates remain low in UK general practice: a cross-sectional study in six English cities. *BJU Int.* 2011;108(9):1402-8.
20. Young GJ, Harrison S, Turner EL, Walsh EI, Oliver SE, Ben-Shlomo Y, et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing of men in UK general practice: a 10-year longitudinal cohort study. *BMJ open.* 2017;7(10):e017729.
21. Moss S, Melia J, Sutton J, Mathews C, Kirby M. Prostate-specific antigen testing rates and referral patterns from general practice data in England. *Int J Clin Pract.* 2016;70(4):312-8.
22. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsen A, Hugosson J, Vickers A, et al. Screening for prostate cancer starting at age 50-54 years. A population-based cohort study. *Eur Urol.* 2017;71(1):46-52.
23. Auvinen A, Moss SM, Tammela TL, Taari K, Roobol MJ, Schröder FH, et al. Absolute effect of prostate cancer screening: balance of benefits and harms by center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *Clin Cancer Res.* 2016;22(1):243-9.
24. Pashayan N, Duffy SW, Pharoah P, Greenberg D, Donovan J, Martin RM, et al. Mean sojourn time, overdiagnosis, and re-

- duction in advanced stage prostate cancer due to screening with PSA: implications of sojourn time on screening. *Br J Cancer*. 2009;100(7):1198.
25. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(6):1046-55.
 26. Ahmed HU, Bosaily AE-S, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*. 2017;389(10071):815-22.
 27. Cucchiaro V, Cooperberg MR, Dall'Era M, Lin DW, Montorsi F, Schalken JA, et al. Genomic markers in prostate cancer decision making. *Eur Urol*. 2018;73(4):572-82.
 28. Grubb III RL, Pinsky PF, Greenlee RT, Izmirlian G, Miller AB, Hickey TP, et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU Int*. 2008;102(11):1524-30.
 29. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schröder FH, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Nat Cancer I*. 2003;95(12):868-78.
 30. Postma R, Schröder FH, van Leenders GJ, Hoedemaeker RF, Vis AN, Roobol MJ, et al. Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)–Section Rotterdam: a comparison of two rounds of screening. *Eur Urol*. 2007;52(1):89-97.
 31. de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer*. 2002;97(2):237-44.
 32. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *Jama*. 2014;311(11):1143-9.
 33. Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, Hauke RJ, Hoffman KE, Kungel TM, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):1078-85.

Prostat Kanseri Tanısında MR-Hedefli veya Standart Biyopsi

Çeviri: Turgay Turan

MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis N Engl J Med. 2018 May 10;378(19):1767-1777.

Giriş

Anormal dijital rektal muayene veya prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği nedeniyle klinik olarak prostat kanseri şüphesi olan hastalara genellikle 10-12 kor standart transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi önerilir. Bu yaklaşım daha fazla klinik önemsiz kanser tanısında artış ve yüksek evreli kanser tanısında yanılma ile ilişkilendirilmiştir [1]. Klinik önemsiz prostat kanserinde tedavinin faydasının olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [2,3]. Klinik önemsiz kanser tanısı konulan hastaların bir kısmı radikal tedaviye bağlı yan etkilerle karşılaşacakken [4,5] bir kısmı da aktif izleme alınarak sağlık sistemine ek maliyet getirecektir [6,7].

Prostat kanseri tanısında manyetik rezonans (MR) görüntüleme alternatif yöntemdir. Son on yılda Multiparametrik MR protokolünün kullanımı ve raporlanmasının standardizasyonu ile klinik önemli prostat kanseri tanısında ilerlemeler sağlanmıştır

[1,8-9]. Multiparametrik MR triaj testi olarak kullanılabilir. MR sonucu negatif ise biyopsiden kaçınmak için, eğer sonuç pozitif ise anormal bölgeden hedefli biyopsi yapmak için yön gösterici olabilir [10,11].

Tek merkezli, yalnızca MR hedefli biyopsi ile yapılan çalışmalar, standart biyopsiye benzer veya daha yüksek oranda klinik önemli kanser tespit ederken, daha az oranda klinik önemsiz kanser teşhis edilmiştir [12-15]. Bu çalışma randomize, çok merkezli MR hedefli biyopsi ile standart ultrason kılavuzluğunda transrektal biyopsiyi karşılaştırmıştır. PRECISION (Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not?) çalışması daha önce hiç biyopsi yapılmamış prostat kanseri şüphesi bulunan hastalarda standart biyopsi ile MR hedefli biyopsinin klinik önemli kanseri tespit etme özelliklerini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Yöntem

Bu randomize, aşağı olmama (non-inferiorty) çalışmaya 11 ülkeden 25 merkez katılım sağlamıştır. Yazılı onamı kabul eden hastalar 1'e1 randomizasyon ile MR hedefli biyopsi veya standart biyopsi grubuna alındılar. Web tabanlı sistem kullanılarak uygun

hastalar çalışmaya dâhil edildi. Anormal rektal muayene bulgusu ve/veya PSA yüksekliği tespit edilen daha önce biyopsi öyküsü bulunmayan prostat kanseri şüphesi taşıyan hastalar incelendi. Bu hastalardan prostat biyopsisi ve MR yapılmaya uygun PSA 20 ng/ml ve altında olanlar ile rektal muayenede ektrakapsüler hastalık bulgusu olmayanlar çalışmaya alındı.

Multiparametrik MR 1,5 veya 3 T cihaz ile endorektal koil kullanılarak veya kullanılmadan yapıldı. Konsensus kılavuzluğuna uygun biçimde minimum standartlarda T2 ağırlıklı, dinamik kontrastlı ve difüzyon ağırlıklı çekimler yapıldı [8]. MR incelemesi lokal radyolog tarafından Prostate Imaging-Reporting and Data System, version 2 (PI-RADS v2) [9] kullanılarak yapıldı, 1 ile 5 arasındaki ölçekte sayı arttıkça klinik önemli kanser riski artış göstermektedir. Multiparametrik MR sonucu pozitif olan hastalara (PI-RADS 3-5) gerçek zamanlı ultrasonografi eşliğinde MR hedefli biyopsi yapıldı. Prostat kanseri şüphesi bulunan en fazla 3 bölgeden, her bölgeden 4 adet olmak üzere maksimum toplam 12 kor MR hedefli biyopsi yapıldı. MR hedefli biyopsi görsel ultrason kılavuzluğunda ya da software yardımlı (MR füz-yon) transrektal veya transperineal olarak yapıldı. MR bulgusu PI-RADS 1-2 olan hastalara biyopsi protokolü uygulanmadı. Standart transrektal ultrason eşliğinde biyopsi deneyimli operatörler tarafından 10-12 kor biyopsi olarak yapıldı. İşlemlerin yan etkilerini değerlendirmek için biyopsi veya MR sonrası hemen ve 30. gün sonrası anket yapıldı. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi işlem sonrası 24. saat ve 30. gün olmak üzere EuroQol- 5 formu ile değerlendirildi. Çalışmanın birinci sonlanım noktası Gleason 3+4 veya üstü hastalık teşhis edilmesi olarak belirlendi. İkinci sonlanım klinik önemsiz kanser tespit yüzde-

si, MR sonrası biyopsiden vazgeçilen hasta sayısı ve işlemler sonrası yan etkilerin belirlenmesi olarak tanımlandı. Sonuçlar START çalışmasında belirlenen MR hedefli biyopsi kılavuzluğunda kayıt edildi [9]. Çalışmaya alınan hastalar tedavi kararı verilene veya 30. gün kontrolüne kadar takip edildi. Daha fazla tanı testine ihtiyaç duyulan hastalar sonlanım noktasına ulaşana kadar takip edildi. Ayrıca tanı sonrası radikal prostatektomi yapılan hastaların patolojik sonuçları kayıt altına alındı. Koordinasyon merkezinde çalışan üroradyolog ve üropatolog tarafından çalışmaya alınan tüm hastaların sonuçlarından habersiz şekilde %25'inin MR ve %15'inin patolojik sonuçlarını yeniden değerlendirerek her merkezde yapılan testlerin kalite kontrolünü sağladı.

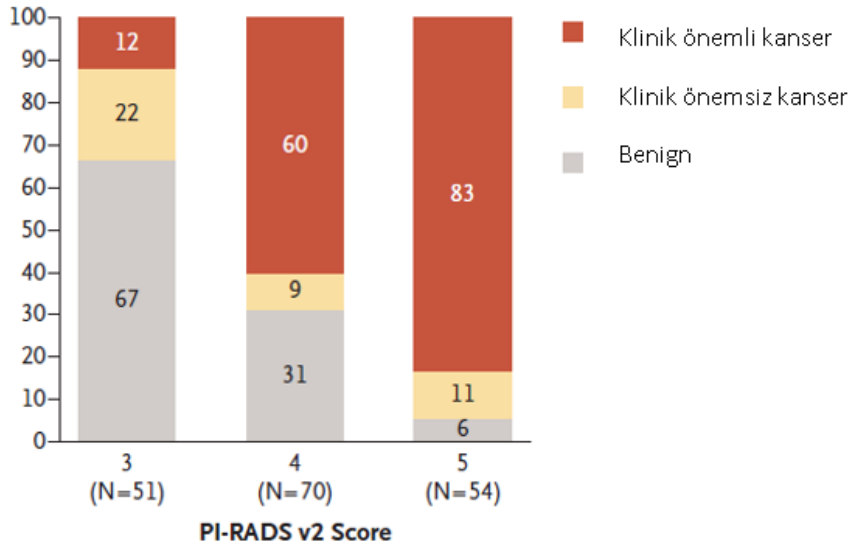
Bulgular

Şubat 2016-Ağustos 2017 tarihleri arasında 252 hasta MR grubuna, 248 hasta standart biyopsi grubuna randomize edildi. Her iki grupta yer alan hastaların başlangıç klinik özellikleri benzerdi (**Tablo 1**). MR hedefli biyopsi grubuna randomize edilen hastaların 71 (%28)'ine MR görüntüsünde benign (PI-RADS 1-2) bulgular izlenmesi nedeniyle biyopsi yapılmadı. MR yapılan hastaların %29'unda (51/175) PI-RADS skor 3, %40'ında PI-RADS skor 4, %31'inde PI-RADS skor 5 tespit edildi. Standart biyopsi grubunda medyan 12 kor, MR hedefli grupta yalnızca lezyondan medyan 4 kor biyopsi alındı.

Standart biyopsi grubunda 64 (%26), MR hedefli biyopsi grubunda 95 (%38) (fark %12; 95% confidence interval [CI], 4 ile 20; P = 0,005) hastada klinik önemli kanser tespit edilmiştir. MR hedefli biyopsi, standart transrektal ultrasonografi ile yapılan biyopsiden daha yüksek oranda klinik önemli kanser

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

	MR hedefli biyopsi grup	Standart biyopsi grup
Yaş (yıl)	64,4±7,5	64,5±8,0
PSA (ng/ml) Median (Min-Max)	6,75 (5,16-9,35)	6,5 (5,14-8,65)
Prostat kanser aile öyküsü n (%)	48(19)	40(16)
Anormal rektal muayene n (%)	36(14)	38(15)



Şekil 1. PI-RADS v2 skorlarına göre kanser yüzdeleri

tespit etmiştir. Bununla birlikte MR hedefli biyopsi grubunda 23 (%9), standart biyopsi grubunda 55 (%22) (fark, - %13, 95% CI, -19 ile -7; $P < 0,001$) hastada klinik önemsiz kanser tanısı konuldu. MR hedefli biyopsi grubunda ortalama maksimum kor tümör uzunluğu 7,8 mm, standart biyopsi grubunda 6,5 mm'dir (fark 1,0 mm; 95% CI, 0,0 ile 2,1; $P = 0,053$). MR hedefli biyopsi grubunda standart biyopsi grubuna göre daha fazla pozitif kor yüzdesi görüldü (%44 vs %18). MR sonucunda PIRADS 5 skorlu hastaların %83'ünde, PIRADS 4 skorlu hastaların %60'ında, PIRADS 3 skorlu hastaların ise %12'sinde klinik anlamlı kanser tespit edildi (Şekil 1).

Her iki grubun yaşam kalitesi değerlerinin karşılaştırıldığı 24. saat ve 30. gün sonuçları arasında fark izlenmemiştir. Biyopsi sonrası 30. gün komplikasyonların karşılaştırılmasında MR hedefli biyopsi grubunda standart biyopsi grubuna göre daha az oranda hematüri (30% vs. 63%), hematospermi (32% vs. 60%), rektal kanama (14% vs. 22%), erektil disfonksiyon (11% vs. 16%) ve biyopsi bölgesinde ağrı (13% vs. 23%) görülmüştür. Bu durum MR hedefli biyopsi grubunda biyopsi yapılan hasta sayısının az olması ve daha az biyopsi kor sayısı olmasının yansıması olabilir. Her iki grupta %2 hastada ciddi yan etkiler görüldü.

Çalışmaya alınan hastalardan standart biyopsi grubunda 39 (%16), MR hedefli biyopsi grubunda 7 (%3) hastada daha ileri test ihtiyacı oldu. Bu 39 hastadan 38'ine multiparametrik prostat MR yapıldı. MR hedefli biyopsi grubunda 3 (%1) hastaya MR bulgusu olmamasına rağmen standart transrektal biyopsi yapıldı. MR hedefli biyopsi grubunda 104 (%41), standart biyopsi grubunda 74 (%30) hastada düzenli PSA takip prokolüne alınırken, aktif izlem ve radikal prostatektomi yapılan hasta yüzdeleri her iki grupta benzerdi. MR bulgusu izlenmeyen ve MR hedefli biyopsi yapılmayan 71 hastanın 62'si PSA takibine alındı, 3'üne standart biyopsi yapıldı (benign), 2'si çalışma dışı bırakıldı, 1'i MR takibine alındı, 2'sinin bilgilerine ulaşılamadı.

Radikal prostatektomi sonrası Gleason skor upgrade olan hasta sayısı her iki grupta benzerdi (MR hedefli biyopsi - 5 /30 [17%], Standart biyopsi- 4 /27 [15%]). Merkez klinik uroradyolog MR kontrolü sonucu %78 (50/64) uyumlu biyopsi kararı alındı. Gleason skor kontrolünde ise %88 (53/60) hastada aynı patolojik skor teyit edilmiştir.

Tartışma-Yorum

Prostat kanseri tanısı için ideal test minimal invaziv, en az yan etkili, tedaviden fayda sağlayacak hastalarda tanı yüzdesinin yüksek, fazla tedavi riski taşı-

Tablo 2. İki grup arasında kanser tespit oranlarının karşılaştırılması

	MR hedefli biyopsi grup	Standart biyopsi grup	Farklılık	p
Biyopsi			—	—
MR bulgusu olmaması nedeniyle biyopsi yapılmayan hasta sayısı	71 (28)	0		
Benign	52(21)	98(40)		
ASAP	0	5 (2)		
HGPIN	4 (2)	10 (4)		
Gleason Skor				
3+3	23(9)	55(22)		
3+4	52(21)	35(14)		
3+5	2(1)	1(<1)		
4+3	18(7)	19(8)		
4+4	13(5)	6(2)		
4+5	7(3)	2(1)		
5+5	3(1)	1(<1)		
Klinik önemli kanser n(%)	95(38)	64(26)	12(4-20)	0,005
Klinik önemsiz kanser n(%)	23(9)	55(22)	-13(-19 -7)	<0,001
Maksimum kanser kor uzunluğu- mm	7,8±4,1	6,5±4,5	1,0(0,0-2,1)	0,053
Pozitif kor/toplam kor sayısı (%)	422/967(44)	515/2788	—	—
Biyopsi yapılmayan hasta sayısı n(%)	78(31)	16(6)	—	—

yan klinik önemsiz hastalığın tanı oranının düşük olduğu yöntem olmalıdır. PRECISION çalışması ile daha önce biyopsi yapılmış hastalarda MR hedefli veya MR sonucuna göre biyopsi yapılması standart biyopsiden daha etkili olduğu bildirilmiştir. MR ve MR hedefli biyopsi ile standart transrektal biyopsi karşılaştırıldığında daha az hastaya biyopsi kararı verilmiş, daha yüksek oranda klinik önemli kanser tespit edilmiş, daha az sayıda kor biyopsi alınmış ve klinik önemsiz kanser tanısında azalma tespit edilmiştir. MR grubunda hastaların yaklaşık dörtte birinde biyopsi yapmaktan vazgeçilmiş, biyopsi yapılan hastaların 30. gün kontrollerinde standart biyopsi grubuna göre daha az yan etki gözlenmiştir.

Bu çok merkezli çalışmada MR hedefli biyopsi tecrübe kısıtlamaması yapılmamışken, akademik olmayan merkezlerde dahil edilmiştir. MR cihazında da kısıtlamamaya gidilmemiş, endorektal koil kullanılmasına izin verilmiş ancak şart koşulmamıştır. Biyopsinin transrektal veya transperineal yapılmasına onay verilirken, MR hedefli biyopside görsel kullanımına veya software yardımı ile yapılmasında sınırlama yapılmamıştır. Çalışmaya alınan merkezlerin lokal tecrübelerinde kısıtlamamaya gidilmemesi

daha fazla merkezle çalışma olanağı sunmuş iken, çıkan sonuçlarda genele yayılabilir nitelikte olmuştur. Merkezler arasında klinik önemli kanser tespit oranları arasında farklılık tespit edilse de ortalama olarak MR ile veya MR kullanılmadan hedefli biyopsi standart transrektal biyopsiye göre daha üstün bulunmuştur.

Çalışmanın limitasyonları mevcuttur, MR raporları ile merkezde çalışan radyoloğun değerlendirmesi arasındaki uyum %78 olarak bulunmuştur. Bu oran diğer çalışmalar ile benzerlik göstermiş olsa da düşüktür. MR raporlamada iyileşme, tekrarlı birlik ve standardizasyon için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Patolojik değerlendirmede küçük bir hasta grubunda upgrade ve downgrade izlendi. Bu uyumsuzluk gruplar arasında farklılık göstermiyordu ve literatür ile uyumlu idi. MR sonrası biyopsi yapılmasından vazgeçilen hastalar kanser şüphesi taşımaktadırlar. Bu hastalarda PSA takibi rutin, güvenli ve makuldür. MR hedefli biyopsi grubunda standart biyopsi gibi 12 kor biyopsi alınmadığı için klinik anlamlı kanser atlanmış olabilir. Literatürde bildirilen oranlar düşüktür ve % 0-10 arasında değişmektedir. Bu çalışmada MR hedefli

biyopsi grubunda daha fazla klinik önemli kanser ve daha az klinik önemsiz kanser tespit edilmiştir. Eğer MR hedefli biyopsi grubundaki hastalara standart biyopside yapılsaydı testlerin performansı objektif olarak karşılaştırılamayabilirdi.

Prostat MR değerlendirmesi yoğun olarak MR çekimi yapılan merkezlerde (median 300/yıl) öğrenme eğrisinde olanlarında bulunduğu radyologlar tarafından yapıldı. Prostat MR konusunda tecrübeli bir radyoloğun gözetiminde bu uzmanların değerlendirme yapılması önerilmektedir. Prostat kanseri tanısında MR kullanımının standart haline geleceği öngörülmektedir. Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda biyopsi öncesi MR ile risk değerlendirmesi yapılması ve lezyon bulunması durumunda MR hedefli biyopsi yapılması standart transrektal ultrason kılavuzluğundaki biyopsiden daha üstün bulunmuştur.

Bu çalışmadan (PRECISION) sonra yayınlanan çok merkezli Level 1a MRI-FIRST [16] ve Leest ve ark [17] çalışmaları da daha önce biyopsi yapılmamış kanser şüphesi bulunan hastalarda MR ile değerlendirme ve lezyon varlığında biyopsi yapılmasını önermektedir. Yakın gelecekte bu uygulamanın klinik kullanımının yaygınlaşması muhtemeldir.

KAYNAKLAR

1. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; 389: 815-22.
2. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415-24.
3. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 132-42.
4. Maurice MJ, Abouassaly R, Kim SP, Zhu H. Contemporary nationwide patterns of active surveillance use for prostate cancer. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1569-71.
5. Chen RC, Basak R, Meyer AM, et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2017; 317: 1141-50.
6. Eldefrawy A, Katkooi D, Abramowitz M, Soloway MS, Manoharan M. Active surveillance vs. treatment for low-risk prostate cancer: a cost comparison. *Urol Oncol* 2013; 31: 576-80.
7. Egger SJ, Calpedos RJ, O'Connell DL, Chambers SK, Woo HH, Smith DP. Long-term psychological and quality-of life effects of active surveillance and watchful waiting after diagnosis of low risk localised prostate cancer. *Eur Urol* 2017 August 26 (Epub ahead of print).
8. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011; 59: 477-94.
9. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging — Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016; 69: 16-40.
10. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, et al. Standards of Reporting for MRI-Targeted Biopsy Studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol* 2013; 64: 544-52.
11. Rhudd A, McDonald J, Emberton M, Kasivisvanathan V. The role of the multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer in biopsy-naïve men. *Curr Opin Urol* 2017; 27: 488-94.
12. Baco E, Rud E, Eri LM, et al. A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. *Eur Urol* 2016; 69: 149-56.
13. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015; 313: 390-7.
14. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, et al. Diagnostic pathway with multiparametric magnetic resonance imaging versus standard pathway: results from a randomized prospective study in biopsy-naïve patients with suspected prostate cancer. *Eur Urol* 2017; 72: 282-8.
15. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 68: 438-50.
16. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al (MRI-FIRST Investigators). Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):100-109. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2. Epub 2018 Nov 21.
17. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. 2018 Nov 23. pii: S0302-2838(18)30880-7. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.023.

Hormon Dirençli Metastatik Olmayan Prostat Kanserinde Enzalutamid

Çeviri: Meftun Çulpan

Enzalutamide in Men with Non-metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer N Engl J Med. 2018 28;378(26):2465-74

Metastazı olmayan ancak hormon dirençli prostat kanserinde ortalama kemik metastazsız sağkalım 25 – 30 aydır. Metastaz riskindeki artış, PSA düzeyleri ve hızlı PSA ikilenme zamanı (≤ 10 ay) ile korelasyon göstermektedir. Metastatik, hormon dirençli prostat kanseri ise ortalama 3 yıllık sağkalım ile ölümcül bir hastalıktır. Bu veriler göz önüne alındığında metastazları geciktirmek, klinik açıdan oldukça önemlidir ve kansere bağlı komplikasyonları azaltıp, sağkalımı uzatabilir. Ancak Avrupa’da metastazı olmayan hormon dirençli hastalarda şu an ki öneri yalnızca devamlı androjen blokajı ve takiptir.

Enzalutamide doğrudan androjen reseptörüne bağlanır ve androjenlerin bağlanmasını, androjen reseptörünün nükleer translokasyonunu ve androjen reseptörünün aracılık ettiği DNA bağlanmasını inhibe eder. Genel sağkalım üzerindeki etkisi, dose-

taksel öncesi ve sonrası metastatik, hormon dirençli prostat kanserli hastaları içeren uluslararası iki faz 3 çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada ise enzalutamidin hormon dirençli ancak metastazı olmayan, hızlı PSA ikilenme zamanına sahip hastalarda metastazları geciktirebileceğine yönelik bir hipotez kurulmuştur.

Çalışma uluslararası, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü faz 3 bir çalışmadır ve 32 ülkeden 300 merkez dahil edilmiştir. Çalışmaya varyant histoloji içermeyen prostat adenokarsinomu olan ve uygun kastrasyon altında (serum testosteron $\leq 1,73$ nmol/L veya 0,50 ng/mL) en az 1 hafta arayla bakılan ardışık 3 PSA düzeyinde (bazal değer > 2 ng/mL olmalı) artış saptanıp, PSA ikilenme zamanı ≤ 10 ay olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların metastazı olmadığı, yumuşak doku için bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, kemik doku için tüm vücut kemik sintigrafisi ile teyit edilmiştir. Tüm hastalar ECOG 0-1 hastalardan seçilmiştir.

Hastalar PSA ikilenme zamanına (< 6 ay veya ≥ 6 ay) ve geçmiş ve şimdiki kemiğe yönelik tedavileri-

ne (var veya yok) göre sınıflandırılmış, enzalutamid ve plasebo kollarına 2:1 oranında randomize edilmiştir.

Çalışmanın primer sonlanım noktası metastazsız sağkalım (randomizasyondan radyolojik progresyona kadar geçen süre veya radyolojik progresyon olmaksızın herhangi bir sebepten dolayı ölüme kadar geçen süre) olarak belirlenmiştir. Radyolojik değerlendirmeler her 16 haftada bir bağımsız radyoloji uzmanları tarafından RECIST v1.1 kriterlerine göre yapılmıştır. Çalışmanın sekonder sonlanım noktaları ise PSA progresyonuna kadar geçen süre, PSA cevap oranları, takip eden antineoplastik tedaviye kadar geçen süre, yaşam kalitesi değerlendirmeleri, genel sağkalım ve güvenlidir.

Çalışmaya 1401 hasta (933 hasta enzalutamid koluna, 468 hasta plasebo koluna) randomize edilmiş ve dahil edilen hastaların ortanca PSA ikilenme zamanı 3,7 ay olarak saptanmıştır. Ortanca tedavi süresi enzalutamid grubunda 18,4 ay iken plasebo grubunda 11,1 ay saptanmıştır. Tedavi bırakılmasının en sık sebebi hastalık progresyonu (enzalutamid grubunda %15, plasebo grubunda %44), ikinci en sık sebebi ise yan etkilerdir (sırasıyla %10 ve %6).

Primer sonlanım noktası verilerine bakıldığında ortanca metastazsız sağkalım enzalutamid grubunda 36,6 ay, plasebo grubunda 14,7 ay olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Bu sonuçlarla enzalutamidin radyolojik progresyon veya ölüm riskini plaseboya oranla yaklaşık %71 oranında düşürdüğü ve enzalutamidin tedavi etkisi önceden belirlenmiş tüm alt gruplarda tutarlı olduğu görülmüştür.

Sekonder sonlanım noktalarına bakıldığında da PSA progresyonu ve ardışık ilk antineoplastik tedaviye kadar geçen süre gibi önemli parametrelerde enzalutamidin plaseboya üstün olduğu görülmüştür. Toplamda enzalutamid grubunda 138 hasta (%15) plasebo grubunda ise 222 hasta (%48) ardışık antineoplastik tedaviye geçmiştir ($p<0,001$). Genel sağkalım için yapılan ilk ara analizde enzalutamid grubunda 103 hasta (% 11) ve plasebo grubunda 62 hasta (% 13) ölmüştür. Ortanca genel sağkalıma her iki grupta da ulaşılammıştır. Yüzde 50 ve üzerinde

PSA yanıtı alınan hasta oranı beklendiği gibi enzalutamid grubunda daha fazla saptanmıştır. Yaşam kalite skorlarındaki düşme ise her iki grup arasında benzerdir.

Grade 3 ve üzeri yan etkiler enzalutamid grubunda daha fazla iken beklendiği gibi yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranları da enzalutamid grubunda plasebo grubuna göre fazla saptanmıştır. En sık görülen yan etki halsizlik iken, enzalutamid grubunda daha sık görülen diğer önemli yan etkilerden bazıları hipertansiyon (%12 vs %5), ciddi kardiyovasküler olaylar (%5 vs %3) ve mental durumda bozulmalar (%5 vs %2) olmuştur. Enzalutamid grubunda 3 hastada konvülsiyon görülürken bu hastalardan biri ilacı bırakmış ve 1 hastada bu komplikasyona bağlı ölüm görülmüştür.

Yorum

Metastatik olmayan, hormon dirençli prostat kanseri, hormonal tedavilerin yetersiz kaldığını düşündüğümüz halde etkin bir tedavi seçeneği sunamadığımız, metastatik evreye geçene dek takibe devam ettiğimiz bir hastalık evresi olmayı sürdürmektedir. Ancak az önce özetlediğimiz PROSPER çalışması gibi son yıllarda yapılan bazı çalışmalar artık bu evrede de en azından metastazsız sağkalımı arttırabileceğimiz bazı tedavi seçeneklerimiz olduğunu göstermektedir. Daha önce SPARTAN çalışması ile apalutamidin bu evrede metastazsız sağkalım ve semptomatik progresyona kadar geçen süreyi arttırmada etkili olduğu kanıtlanmıştı. Bu çalışma sonuçları ile apalutamid non-metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde FDA onayı alabilmişti. Sonrasında ise metastatik prostat kanserinde kemoterapi öncesinde ya da sonrasında etkinliği kanıtlanmış bir ajan olan enzalutamid az önce sunduğumuz PROSPER çalışması ile non-metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri evresinde de etkin olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmada semptomatik progresyonların değerlendirilmediği ve genel sağkalım hakkında henüz yorum yapılamadığı akılda tutulmalıdır. En-

zalutamidin bilinen yan etkileri yine bu çalışmada da görülmüş olup buna rağmen yaşam kalite skorlarında plaseboya oranla bir düşüşe yol açmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut verilerle

henüz bir tedavi sunamadığımız bu hastalık evresine yeni tedavi alternatiflerinin geldiği ve artık bu aşamada tek seçeneğimizin yalnızca takip olmayacağı düşünülebilir.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2. Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2. Baskı
19. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Cep Kılavuzları

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

- KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni
- Ürolojik onkoloji Bülteni
- Pediyatrik Üroloji Bülteni